

ASPECTEN VAN (GESCHEIDEN) NIERFUNCTIE- ONDERZOEK BIJ KINDEREN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. Dr. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
VRIJDAG 6 JUNI 1980
DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR

DOOR

JACOBA JOHANNA MARIA VAN COLLENBURG

geboren te Schiedam

1980

grafische verzorging:
davids decor alblasserdam

PROMOTORES : PROF. DR. H.K.A. VISSER

PROF. DR. G. HENNEMANN

CO-REFERENTEN: PROF. DR. R.J. SCHOLTMEIJER

PROF. K. HOORNSTRA

AAN MIJN OUDERS

Dit proefschrift kwam mede tot stand door financiële steun van het Affiliatie Fonds van het Sophia Ziekenhuis te Zwolle en van de Nier Stichting Nederland.

INHOUD

HOOFDSTUK I	INLEIDING	9
HOOFDSTUK II	LITERATUUROVERZICHT	13
II.1	Methoden van nierfunctie-onderzoek, in het bijzonder van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)	13
II.1.1	<i>Algemeen historisch overzicht</i>	13
II.1.2	<i>Ontwikkelingen van isotopenonderzoek voor nierfunctiebepaling</i>	17
1.2.1	<i>Clearance methoden</i>	19
1.2.2	<i>"Single injection" methoden</i>	19
1.2.3	<i>Gescheiden nierfunctie-onderzoeksmethoden</i>	21
3	<i>a. Renografie methode</i>	21
3	<i>b. Nierscanning methode</i>	23
II.1.3	<i>Dosimetrie</i>	27
II.2	Methoden ter bepaling van de niergrootte	29
HOOFDSTUK III	EIGEN ONDERZOEK	31
III.1	Berekening van de GFR uit het serum creatinine	31
III.2	Bepaling GFR uit plasmaverdwijningscurve na "single injection" van isotopen	32
III.3	Nierscanningonderzoek met behulp van Tc ^{99m} -DTPA ter bepaling van functie (GFR) en grootte van elke nier afzonderlijk	36
HOOFDSTUK IV	RESULTATEN EN DISCUSSIE	43
IV.1	Berekening van de GFR uit het serum creatinine	43
IV.1.1	<i>Conclusies</i>	49
IV.2	Bepaling GFR uit plasmaverdwijningscurve na "single injection" van isotopen	49
IV.2.1	<i>Conclusies</i>	59

IV.3	Nierscanningonderzoek met behulp van Tc^{99m} -DTPA ter bepaling van functie (GFR) en grootte van elke nier afzonderlijk	60
IV.3.1	Voorbeeld en beschrijving van een normale Tc^{99m} -DTPA nierscan; vergelijking met IVP	60
IV.3.2	Beoordeling van 1 nier wat betreft functie en grootte, o.a. na niertransplantatie	64
3.2.1	Conclusies	76
IV.3.3	Beoordeling van 2 nieren wat betreft gescheiden functie en grootte van iedere nier	76
3.3.1	Consequenties van het gescheiden nierfunctieonderzoek	89
3.3.1.1	Nefrectomie bij 5 patiënten. Bespreking van de functie, de grootte en de pathologische anatomie van de betreffende nieren	94
3.3.2	Conclusies	114
IV.3.4	Follow-up onderzoek na urologische ingreep	115
3.4.1	Onderzoek naar eventuele veranderingen in functie	115
3.4.2	Onderzoek naar eventuele veranderingen in grootte	132
3.4.3	Samenhang tussen de gevonden waarnemingen met het scanningonderzoek, het klinisch beeld en het röntgenonderzoek	135
3.4.4	Conclusies	146
IV.3.5	Onderzoek bij 1 patiënt met nierarteriestenose ...	151
3.5.1	Conclusies	154
IV.3.6	Enkele algemene beschouwingen aangaande DTPA scanningonderzoek	156
	HOOFDSTUK V SLOTCONCLUSIES	163
	SAMENVATTING	165
	SUMMARY	169
	LITERATUUR	173
	VERANTWOORDING	179
	CURRICULUM VITAE	183

HOOFDSTUK I

INLEIDING

Zodra bij een patiënt een afwijking aan nieren en/of urinewegen wordt geconstateerd of zelfs maar wordt vermoed, zal van deze patiënt zeker de nierfunctie worden onderzocht; dit om te zien of, en zo ja, in hoeverre de betreffende afwijking de nier(en) beschadigd heeft. Beschadiging van nierparenchym leidt immers tot vermindering van nierfunctie. Bij dubbelzijdige nierpathologie zoals glomerulonefritis kan men volstaan met het bepalen van de totale nierfunctie. Ook bij de follow-up van patiënten met dergelijke aandoeningen blijft het bepalen van de totale nierfunctie voldoende om het natuurlijk beloop of het effect van een behandeling na te gaan. Anders is het bij urologische afwijkingen, waarbij vaak een verschil in pathologie en als gevolg daarvan verschil in functie bestaat tussen linker en rechter nier. In die gevallen wil met name de uroloog graag geïnformeerd zijn over het verschil in functie tussen links en rechts; dit als indicatie voor het al of niet doen van een bepaalde ingreep. Ook kan men met gescheiden nierfunctiebepaling het therapeutisch effect van een bepaalde chirurgische ingreep na verloop van tijd nagaan.

Urologische afwijkingen op de kinderleeftijd komen veelvuldig voor. Zij kunnen aangeboren of verworven zijn; zij kunnen enkel- of dubbelzijdig voorkomen; zij kunnen al dan niet gepaard gaan met nierfunctiestoornissen. Bij sommige urologische afwijkingen kunnen vorm en/of grootte van de nier anders zijn dan normaal; bekend zijn de congenitale hypoplastische, dus te kleine nier; de te kleine of juist te grote dysplastische nier; de te grote cystenier; de te grote hydronefrotische nier door obstructie; tenslotte de te kleine pyelonefritische schrompelnier. Terwijl bij de eerste 4 voorbeelden de afwijkende niergrootte al bij de geboorte kan bestaan, kan een pyelonefritische nier pas in de loop der tijd kleiner worden, gaan schrompelen; één en ander hangt hierbij af van het moment waarop de diagnose wordt gesteld en het tijdstip, de duur en mogelijk ook het soort van uitgevoerde behandeling. Bij een aantal van deze urologische afwijkingen kan het belangrijk zijn het

verschil in functie te weten tussen linker en rechter nier; dit zijn vaak afwijkingen met ofwel éézijdig nierlijden, ofwel een duidelijk verschil in pathologie tussen links en rechts, zoals:

1. vesico-ureterale reflux, die door persisterende of recidiverende infectie vaak pyelonefritische schrompeling tot gevolg heeft (Hodson, 1967);
2. ureterobstructie, hetzij hoog, bijvoorbeeld door stenose op de pyelo-ureterale overgang (subpelviene stenose), hetzij laag door bijvoorbeeld:
 - a. stenose op de ureterovesicale overgang (intramurale ureterstenose),
 - b. ureterocèle;dergelijke obstructies geven meestal aanleiding tot hydronefrose al of niet met hydro-ureter;
3. nierdysplasie/hypoplasie;
4. cysteuze nierafwijking; hieronder kan soms ook de nierdysplasie vallen.

De meeste van dit soort afwijkingen gaan gepaard met urineweginfecties. Het zijn zowel deze infecties alsook de afwijking die hier vaak aan ten grondslag ligt, die de nierfunctie in ongunstige zin kunnen beïnvloeden. Voor obstructieve aandoeningen en pyelonefritis betekent dit in het algemeen in eerste instantie stoornis in de tubulusfunctie, pas in latere fase ook stoornis in de glomerulusfunctie.

Behandelingsmogelijkheden bij bovengenoemde afwijkingen zijn, naast bestrijden van infecties, vaak operatieve ingrepen zoals:

1. reïmplantatie van de ureter in de blaas, bijvoorbeeld in geval van reflux of lage ureterobstructie;
2. pyelumplastiek, bijvoorbeeld in geval van subpelviene stenose bij nog goede tot redelijke functie van de betreffende nier;
3. resectie van een meestal obstruerende ureterocèle;
4. aanleg van een urinestoma (veelal ureterocutaneostomie) bijvoorbeeld in geval van ernstige hydronefrose, en/of slechte blaasfunctie, met verminderde nierfunctie, waarbij door een andere urologische ingreep geen verbetering te verwachten valt. Veelal geldt dit voor jonge zuigelingen met ernstige afwijkingen. Door de aanleg van een dergelijk stoma hoopt men op blaas- en/of nierfunctieherstel om in een latere fase alsnog tot een reconstructie van de urinewegen over te kunnen gaan;
5. nefrectomie, in al die gevallen waar bekend is, dat aan één kant nauwelijks meer functionerend nierweefsel over is.

Daar een uroloog in alle gevallen zal streven zoveel mogelijk nierweefsel c.q. nierfunctie te behouden, is de beslissing nefrectomie uit te moeten voeren bij

een kind nooit een gemakkelijke; het is immers vaak zo moeilijk een goede informatie over de nierfunctie aan de beide kanten te krijgen. Dit wordt des te moeilijker, wanneer men te maken heeft met een jonge zuigeling, bij wie de nierfunctie nog niet tot volledige ontwikkeling gekomen is (Houston, 1974). Om slechts een indruk van de functie aan de minst goed functionerende kant te krijgen wordt veelal achtereenvolgens gebruik gemaakt van:

- a. beoordeling van de uitscheidingsfunctie op een intraveneus pyelogram (in het vervolg te noemen IVP), van zowel rechter als linker nier;
- b. beoordeling van de grootte van de nier en voor zover mogelijk ook de dikte van het nierparenchym op een IVP;
- c. renografie-onderzoek, een kwalitatief gescheiden nierfunctie-onderzoek, voor het eerst beschreven door Taplin e.a. (1956);
- d. inspectie en palpatie van de betreffende nier tijdens operatie, om ook weer een indruk van de dikte van het nierparenchym te krijgen.

Het is natuurlijk vanzelfsprekend, dat de totale nierfunctie zo exact mogelijk wordt vastgelegd, alvorens men een schatting kan doen van de functie aan één kant.

Een belangrijke ontwikkeling in de nucleaire geneeskunde is het bepalen van de procentuele eenzijdige glomerulaire filtratiesnelheid met behulp van een Tc^{99m} -DTPA (technetium-diethyleentriamine penta-azijnzuur) nierscan (Nielsen e.a., 1977; Hilson en Maisey, 1978; Piepsz e.a., 1978). DTPA is een met inuline vergelijkbare stof, die volledig door de glomerulus wordt gefiltreerd en niet door de tubulus wordt uitgescheiden of teruggedesorbeerd. Men kan bij dit type onderzoek de procentuele eenzijdige nierfunctie op verschillende manieren berekenen. Nielsen e.a. (1977) beschrijven een van deze methoden (zie blz. 25); zij maken in hun publicatie over dit onderzoek geen melding van de leeftijd van de door hen onderzochte 25 patiënten. Piepsz e.a. (1978) publiceerden echter wel over een dergelijk onderzoek bij kinderen; het was in hun proefopstelling zelfs mogelijk direct de eenzijdige nierfunctie te bepalen.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was om de waarde en betrouwbaarheid na te gaan van diverse methoden van nierfunctie-onderzoek bij kinderen. Een groot deel werd hierbij gewijd aan Tc^{99m} -DTPA nierscanning ter bepaling van de gescheiden glomerulaire nierfunctie (GFR). Behalve de betrouwbaarheid van het gescheiden nierfunctie-onderzoek als zodanig werd ook nagegaan, in hoeverre dit onderzoek nut zou hebben bij follow-up studie van kinderen, die een (overwegend) eenzijdige urologische

ingreep moesten ondergaan, zoals:

- reïmpantatie,
- pyelum plastiek,
- aanleg of sluiten van een urine stoma.

In deze gevallen werd naast eventuele functieveranderingen ook gekeken naar morfologische veranderingen (zoals niergrootte) en werd dit scanning-onderzoek vergeleken met het tot nu toe gebruikelijke röntgenonderzoek.

In hoofdstuk II wordt een historisch overzicht gegeven van de ontwikkelingen op het gebied van nierfunctie-onderzoek. Speciale aandacht wordt hierbij geschonken aan de ontwikkelingen van isotopenonderzoek voor nierfunctiebepaling.

In de hoofdstukken III en IV worden respectievelijk de eigen onderzoeksmethoden en de resultaten met discussie van het eigen onderzoek beschreven.

Tenslotte volgen in hoofdstuk V de slotconclusies van het onderzoek.

HOOFDSTUK II

LITERATUUROVERZICHT

II. 1 Methoden van nierfunctie-onderzoek, in het bijzonder van de glomerulaire filtratiesnelheid (glomerular filtration rate = GFR).

II. 1.1. Algemeen historisch overzicht.

Reeds in de eerste helft van de vorige eeuw toonde Bright (1827) een toegenomen hoeveelheid ureum aan in het bloed van patiënten met nierziekten.

Rond het midden van de vorige eeuw stelde Ludwig (1844) een hypothese op ter verklaring van de glomerulaire en tubulaire nierfunctie; zijn ideeën over o.m. glomerulusfiltratie zijn tot op heden van kracht. Niettemin werden de fysiologische betekenis van de glomerulaire filtratie en het belang van klinisch onderzoek pas in latere tijd duidelijk.

In 1912 trachtten Ambard en Weill de nierfunctie vast te leggen door de verhouding van de hoeveelheid ureum in de urine ten opzichte van die in het bloed te bepalen. Enkele jaren later toonde Addis (1917) aan, dat de hoeveelheid ureum in de urine per tijdseenheid, onafhankelijk van de concentratie van ureum in de urine, evenredig was aan de ureumconcentratie in het bloed, mits gedurende minstens 24 uur urine werd verzameld.

In 1926 werd door Rehberg voor het eerst een bepaalde stof voorgesteld voor de meting van glomerulaire filtratiesnelheid; deze stof was exogeen creatinine; hij vond dat creatinine in grotere hoeveelheid in de urine geconcentreerd was dan enig andere bekende stof.

In 1928 werd door Möller, Mc. Intosh en Van Slyke voor het eerst de term clearance gebruikt; zij brachten deze term in verband met de uitscheiding van ureum en definieerden de clearance als het bloedvolume, dat door urineuitscheiding in 1 minuut van ureum gezuiverd werd.

In 1933 werd door Jolliffe en Smith de term clearance voor het eerst ook toegepast bij de bepaling van de uitscheiding van creatinine en sindsdien wordt tot op heden het begrip clearance voor de uitscheiding van alle mogelijke stoffen gebruikt.

In 1934 ontdekten Richards e.a. inuline als een stof, waarvan de clearance een exacte maat was voor de glomerulaire filtratie. Dit gegeven werd spoedig door andere onderzoekers bevestigd (Shannon en Smith, 1935; Smith, 1937). Inuline, een fructose polysaccharide, bleek een stof te zijn met de volgende eigenschappen:

1. het was volledig filtreerbaar door de glomerulus en werd niet aan eiwit gebonden;
2. het werd niet gesynthetiseerd of afgebroken door de tubulus;
3. het werd niet teruggeresorbeerd of uitgescheiden door de tubulus;
4. het was biologisch inert en niet toxisch.

In de praktijk bleken echter belangrijke nadelen te kleven aan het gebruik van inuline. Allereerst kon inuline alleen intraveneus worden toegediend, daar het in het maagdarmkanaal gehydrolyseerd werd tot fructose, en daar het langs subcutane of intramusculaire kant onregelmatig en slechts in geringe mate geresorbeerd werd. Vervolgens bleek het noodzakelijk te zijn voor bepaling van de GFR gebruik te maken van een constante infusie methode en bleek de chemische analyse van bloed- en urinemonsters erg bewerkelijk te zijn. Tenslotte bleek het zeer moeilijk te zijn over voldoende steriele inuline te kunnen beschikken voor onderzoek bij patiënten (Smith, 1951; Barbour e.a., 1976). Dit heeft gemaakt, dat de inuline clearance nooit een routine methode is geworden ter bepaling van de glomerulaire filtratiesnelheid. Uiteraard heeft men gezocht naar alternatieve stoffen met dezelfde eigenschappen als die van inuline; dergelijke stoffen hebben vooral ingang gevonden in de nucleaire geneeskunde (zie II. 1.2). Ook aan bepalingen van serum ureum en creatinine, respectievelijk de clearances van deze stoffen kleven de nodige bezwaren. Ureum wordt uitgescheiden door de nieren; het wordt gefiltreerd door de glomerulus en een variabele hoeveelheid wordt teruggeresorbeerd door de tubulus; dit laatste is met name afhankelijk van veranderingen in GFR. Dit èn het feit, dat de serumconcentratie behalve van nierfunctie ook afhankelijk is van eiwitopname, maken dat veranderingen in zowel serum ureumconcentratie als in ureum clearance geen nauwkeurige maat zijn voor veranderingen in GFR. Omdat ureum echter gemakkelijk èn bovendien ook nauwkeurig bepaald kan worden, is tot op heden de bepaling ervan in het bloed een weliswaar ruwe, doch nuttige screenings methode gebleven voor nierfunctiebepaling. Alleen bij een GFR tussen 0 en 15 ml./min./1,73 m² blijkt het gemiddelde van een tegelijkertijd bepaalde ureum en creatinine clearance een goede correlatie te vertonen met de inuline clearance (Lubowitz e.a., 1967; Lavender e.a., 1969).

De meest gebruikte routine glomerulaire functietest is nog altijd de endogene creatinine clearance, waarvan de formule luidt:

$$C_c = \frac{U_c V}{P_c} \quad ;$$

hierbij zijn

C_c = creatinine clearance (ml./min.),

U_c = urine creatinineconcentratie (mg./100 ml. of $\mu\text{mol/l}$),

P_c = plasma (serum) creatinineconcentratie (mg./100 ml. of $\mu\text{mol/l}$) en

V = volume per tijdseenheid c.q. min.

De uitkomst wordt in het algemeen gecorrigeerd naar de gemiddelde volwassen lichaamsoppervlakte; voor kinderen betekent dit, dat de uitkomst vermenigvuldigd wordt met

$$\frac{1,73}{\text{L.O.}} \quad (= \text{lichaamsoppervlakte, in m}^2)$$

Creatinine, een metabooliet van het spiereiwit creatine, wordt in de urine uitgescheiden; de uitscheiding ervan is dus een functie van spiermassa en per individu van dag tot dag betrekkelijk constant; ruwweg is de creatinineuitscheiding evenredig met het lichaamsgewicht (Ghazali en Barratt, 1974). Forbes en Bruining (1976) vonden een fraaie correlatie tussen "lean body mass" (LBM) en creatinine-uitscheiding. Zowel hoge eiwitopname als ook lichamelijke inspanning doen de creatinine-uitscheiding toenemen (Barrett en Addis, 1947; Doolan e.a. 1962). Dit maakt, dat de serum creatiniewaarde gedurende de dag met ongeveer 15% kan stijgen (Barratt en Chantler, 1975). Zoals eerder vermeld was het Rehberg in 1926, die de creatinine-uitscheiding voor het eerst gebruikte als maat voor de GFR. Pas later werd door Shannon en Smith (1935) aangetoond, dat creatinine niet alleen door de glomerulus gefiltreerd, maar ook door de tubulus werd uitgescheiden, zodat de creatinine clearance wel tot 40% hoger bleek te kunnen uitvallen dan de inuline clearance. Een laboratorium-technisch probleem bij sommige creatininebepalingen bleek verder te zijn het meebepalen van de zgn. niet-creatininechromogenen (Doolan e.a., 1962). Daar de hoeveelheid van deze chromogenen in het bloed bij nierinsufficiëntie niet toeneemt, valt de "totale chromogeen clearance" bij verminderde GFR verhoudingsgewijs nog hoger uit dan de inuline clearance. Dit probleem is des te groter bij kinderen; het

"ware" serum creatinine is bij kinderen immers lager dan bij volwassenen; anderzijds zijn de niet-creatinine chromogenen bij kinderen en volwassenen ongeveer gelijk (Dodge e.a., 1967). Vandaar dat het voor kinderen essentieel is een specifieke methode te gebruiken; dergelijke methoden zijn dan ook tot ontwikkeling gekomen, maar vereisen voor nauwkeurigheid grote technische zorg en vaardigheid (Winberg, 1959; Stoten, 1968; Donckerwolcke e.a., 1970). Met gebruikmaking van deze "ware" creatinine bepalingsmethoden is de creatinine clearance, ondanks het overschatten van de GFR door de tubulaire secretie van creatinine, een redelijk betrouwbare maat voor de bepaling van de GFR, mits er sprake is van betrouwbare urineverzamelingen. Dat dit bij kinderen meestal niet het geval is, hebben Chantler en Barratt (1972) aangetoond door middel van herhaalde bepalingen van de creatinine clearance bij eenzelfde individu op verschillende dagen; er was zelfs een variatie mogelijk van 30% bij 2 opeenvolgende bepalingen bij eenzelfde kind. Er is dan ook uit hun onderzoek gebleken, dat bij kinderen bepaling van het "ware" serum creatinine alléén vaak een betere maat voor de nierfunctie geeft dan bepaling van de creatinine clearance. De normale serum creatinine-concentratie is afhankelijk van de leeftijd; vanaf de geboorte tot omstreeks de 6e levensmaand is er een daling van gemiddeld 66 tot 28 $\mu\text{mol/l}$, samenhangend met de "ontwikkeling" van de nier (Houston, 1974); na de 6e levensmaand stijgt het serum creatinine geleidelijk weer van gemiddeld 28 tot 52 $\mu\text{mol/l}$ bij 12 jaar (Winberg, 1959; Kuhlback e.a., 1968; Donckerwolcke e.a., 1970); een volwassen man tenslotte heeft een serum creatinine van gemiddeld 85, een volwassen vrouw van gemiddeld 68 $\mu\text{mol/l}$ (Edwards en Whyte, 1959; Doolan e.a., 1962); deze laatste stijging hangt samen met toename van spierweefsel met het ouder en volwassen worden, hetgeen voor man en vrouw verschillend is. In 1976 verschenen diverse publicaties van o.a. Schwarz e.a. en Counahan e.a. over een methode ter berekening van de GFR bij kinderen, door gebruik te maken van een formule, waarin waren verwerkt het serum creatininegehalte en de lengte van het kind. In datzelfde jaar beschreven Cockcroft en Gault (1976) ook een dergelijke formule, doch maakten daarin niet gebruik van de lengte, maar van het lichaamsgewicht van het kind. In 1977 beschreven Szeliid en Méhes, dat de methode Counahan niet goed bruikbaar was voor zuigelingen; zij meenden, dat de grote variatie in de verhouding van lichaamslengte tot lichaamsoppervlakte bij zuigelingen hier mogelijk een rol speelde. Uit een publicatie van van Collenburg (1978) bleek, dat met gebruikmaking van de methode Counahan een goede correlatie bestond tussen de berekende GFR en de uitkomst van de 24 uren creatinine clearance; de patiëntengroep bevatte te weinig zuigelingen om de opmerking van Szeliid en Méhes al of niet te kunnen steunen.

Gescheiden nierfunctie-onderzoek is zonder gebruikmaking van isotopen (zie II. 1.2.3) alleen in die situaties mogelijk, wanneer men gescheiden clearance studies kan doen. Dit is goed mogelijk en wordt ook wel gedaan bij mensen met één- of dubbelzijdig urinestoma (Zetterström e.a., 1958). Moeilijker wordt het bij mensen zonder stoma; men kan dan een of beide ureteren katheteriseren en gescheiden urine opvangen, met alle bezwaren, die aan een dergelijke techniek kleven, zoals kansen op infectie, op ontstaan van oedeem respectievelijk obstructie van een ureter. Vandaar dat men wel heeft getracht dergelijke potentiële gevaren te vermijden door bijvoorbeeld van buiten af een ureter dicht te drukken en dan van de andere kant urine te verzamelen (zgn. uitwendige uretercompressietechniek voor unilaterale urineverzameling). Hamby e.a. (1968) beschreven deze techniek en vergeleken de resultaten hiervan met die van de ureterkatheterisatietechniek; er werden daarbij geen significante verschillen tussen deze beide technieken gevonden.

II. 1.2 Ontwikkelingen van isotopenonderzoek voor nierfunctiebepaling.

De eerste publicaties over het gebruik van radioactieve stoffen voor nierfunctie-onderzoek verschenen pas vanaf 1950.

In 1950 werd door Cassen en Curtis voor het eerst geschreven over een gevoelige gamma-stralendetector; dit was weliswaar niet meer dan een technische beschrijving, doch wel een belangrijke stap in de richting van scanningonderzoek. In 1952 introduceerden Oeser en Billion het gebruik van isotopen voor nierfunctie-onderzoek. Zij beschreven twee patiënten bij wie een met J^{131} gelabeld röntgencontrastmiddel werd ingespoten; bij deze patiënten werd tegelijkertijd röntgenonderzoek verricht en urine opgevangen via ureterkatheters, om daarin op bepaalde tijdstippen na injectie de radioactiviteit te meten; zo kon men van beide nieren een uitscheidingscurve registreren. Zij vonden dat het gerechtvaardigd was dergelijk onderzoek in de kliniek te gaan toepassen.

In 1955 beschreven Billion en Schlunbaum hun ervaringen bij 20 patiënten met bepalingen van verdelingsvolumina en effectieve renale plasmadoorstroming met behulp van J^{131} -iodopyracet (Perabrodil-M); zij vergeleken hun resultaten, verkregen met dit isotoop, in enkele gevallen met die, verkregen met behulp van p-aminohippuran (PAH). Zij vonden een redelijk goede correlatie tussen de 2 methoden; als belangrijk voordeel van het gebruik van isotopen boven PAH meldden zij bovendien nog de aanzienlijk kortere duur van de laboratoriumbepalingen.

Taplin e.a. schreven in 1956 over de ontwikkeling, interpretatie en klinische toepassing van het zgn. Diodrast renogram. Zij beschreven zowel dierexperimenten alsook hun eerste ervaringen bij patiënten.

In 1960 schreven McAfee en Wagner voor het eerst over het zichtbaar maken van het nierparenchym door middel van "rectilinear scintiscanning" met Hg^{203} -chloormerodrine (neohydrine ®); het betrof hier onderzoek bij 25 patiënten.

Pas na 1960 verschenen publicaties over de eerste klinische studies ter bepaling van de GFR met behulp van isotopen (Brooks e.a., 1960; Bianchi, 1961). Bij dergelijke GFR-bepalingen werd gebruik gemaakt van gelabeld inuline, of van gelabeld op inuline gelijkende stoffen; verder werd òfwel gebruik gemaakt van clearance methoden, met constante infusie van isotopen, òfwel van zgn. "single injection" technieken. Deze worden uitvoerig op blz. 19 besproken. Het zijn vooral Chantler e.a. (1969, 1972) geweest, die "single injection" onderzoek ter bepaling van de GFR beschreven bij kinderen.

In 1978 schetste Ephraïm in de Nederlandse literatuur een duidelijk beeld van de stand van zaken, o.m. omtrent diagnostische mogelijkheden, in de nucleaire geneeskunde. Hij tekende hierbij aan, dat men bij diagnostische toepassing van een radiopharmacon moet eisen, dat men de grootst mogelijke informatie verkrijgt met de kleinst mogelijke stralenbelasting van de patiënt. Voor diagnostische "invivo"-onderzoeken betekent dit, dat men de voorkeur moet geven aan een radiopharmacon, dat gekenmerkt is als een zuivere gamma-straler met korte halveringstijd, en wel een korte zgn. effectieve halveringstijd, welke een combinatie is van het fysische verval en biologische processen. Voor bepalingen van de GFR is volgens Ephraïm (1978) $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA (technetium-diethyleentriamine penta-azijnzuur) een van de redelijk aan deze eisen voldoende radiopharmaca. Behalve aan deze boven beschreven nucleair geneeskundige eisen, moet ieder materiaal, dat gebruikt wordt voor GFR-metingen, vanzelfsprekend ook aan de volgende eisen voldoen (Klopper e.a., 1972):

1. het moet volledig filtreerbaar zijn door glomerulus;
2. het moet niet gebonden zijn aan plasma eiwitten;
3. het mag niet gesynthetiseerd of afgebroken worden door de tubulus;
4. het mag niet teruggeresorbeerd of uitgescheiden worden door de tubulus;
5. het moet biologisch inert en mag niet toxisch zijn.

Deze eisen zijn in wezen de eerder beschreven eigenschappen van de stof inuline. De stoffen EDTA (ethyleendiamine tetra-azijnzuur) en DTPA zijn tot nu toe stoffen die het meest aan deze eisen voldoen (Heath e.a., 1968; Lavender e.a., 1969; Klopper e.a., 1972; Barbour e.a., 1976).

II. 1.2.1 Clearance methoden

De klassieke clearance methode is die methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van de formule $\frac{UV}{P}$, waarbij diurese en concentraties in plasma en urine gebruikt worden voor de berekening. Wanneer men hierbij gebruik maakt van een radioactieve stof, dan moet deze stof continu geïnfundeerd worden om een constante plasmaspiegel te houden, en moet men voor nauwkeurige urinemetingen, zeker bij kinderen, de blaas katheteriseren. Dit betekent een erg belastend onderzoek voor kinderen (Blaufox en Freeman, 1975). Voor de GFR-metingen kan men van meerdere stoffen gebruik maken, zoals gelabeld inuline, diatrizoaat, iothalamaat, vit. B12, EDTA of DTPA. Aangaande deze clearance methoden geven o.a. Heath e.a. (1968) en Bianchi (1972) uitvoerige overzichten van de vele mogelijkheden en de zeer uitvoerige literatuur.

II. 1.2.2 "Single injection" methoden.

Ter vermindering van urineverzamelingen c.q. blaaskatheterisatie is het mogelijk de GFR te meten na intraveneuze toediening van een radioactieve stof. De berekening van de functie is dan gebaseerd op:

- a. de analyse van de plasmaverdwijningscurve van de radioactiviteit. Bij deze methode wordt dus in feite de plasma clearance gemeten, die gelijk is aan de nier clearance, mits het betreffende isotoop alleen door de nier geëlimineerd wordt; of
- b. het meten van de radioactiviteit in de urine door middel van "external counting" over de blaas gedurende de clearanceperiode, waarbij uiteraard ook de activiteit in het bloed bepaald moet worden, of het meten van de radioactiviteit boven het hart, zodat men op deze manier de daling van de plasmaconcentratie kan registreren.

ad a: plasmaverdwijningscurve

Reeds in 1944 beschreven Newman e.a. een nieuwe methode ter berekening van de clearance uit de exponentiële verdwijning van mannitol uit het plasma, na een zgn. "single injection" van mannitol. Hierbij werd gebruik gemaakt van het zgn. "enkelvoudige compartimentenmodel"; dit is een duidelijke oververeenvoudiging van het eigenlijke fysiologische gebeuren na een enkele intraveneuze injectie.

Meer fysiologisch is het zgn. "tweecompartimentenmodel", zoals beschreven door Sapirstein e.a. in 1955. Bij het tweecompartimentenmodel is de analyse van de plasmaverdwijningscurve dan ook een dubbele exponentiële analyse, waarvoor gebruik wordt gemaakt van een ingewikkelde mathematische formule. Vanaf 1963 (Blaufox e.a.) verschenen vele publicaties over

resultaten van de "single injection" methode; in 1969 werd voor het eerst melding gedaan van dergelijk onderzoek bij kinderen (Sakai e.a.), waarbij voor de bepaling van de GFR gebruik werd gemaakt van Na-iothalamaat J¹²⁵. Zij kwamen tot de conclusie, dat deze methode nauwkeuriger was dan de creatinine clearance. Eveneens in 1969 beschreven Chantler e.a. resultaten van "single injection" studies met behulp van Cr⁵¹-EDTA. Gekozen werd voor deze stof, omdat chroom⁵¹ een van de minst dure isotopen en EDTA gemakkelijk te bereiden en ook vanuit verschillende bronnen in de handel was; verder bleek ook de stralenbelasting met dit middel laag te zijn. In 1973 schrijft Chantler uitvoerig over deze onderzoek methode bij kinderen in zijn proefschrift. Deze gegevens vat hij met Barratt tenslotte nog eens samen in hoofdstuk 4 van het boek *Pediatric Nephrology* (1975); daarin worden zowel de enkelvoudige als dubbele exponentiële analyse methoden beschreven en de resultaten ervan vergeleken met de UV/P- en de inuline clearance methode. Beide "single injection" methoden blijken goed te voldoen, mits gebruik wordt gemaakt van de volgende correctiefactoren:

- a. 1,05 bij gebruik van Cr⁵¹-EDTA in plaats van inuline
- b. 1,07 bij gebruik van veneuze in plaats van arteriële monsters;
- c. 0,77 bij gebruikmaking van de enkelvoudige exponentiële analyse, waarbij zonder correctie het distributievolume en derhalve ook de GFR worden overschat;
- d. een gecombineerde correctiefactor van 1,12 bij gebruikmaking van Cr⁵¹-EDTA en de dubbele exponentiële analyse;
- e. een gecombineerde factor van 0,86 bij gebruikmaking van de enkelvoudige exponentiële analyse en Cr⁵¹-EDTA.

Deze laatste methode is voor Chantler (1975) ook de "method of choice in clinical practice" voor GFR-bepaling bij kinderen, daar men bij deze methode kan volstaan met maar 2 of 3 bloedmonsters, tussen 90 en 240 minuten na injectie, in tegenstelling tot de zeer vele monsters, die nodig zijn voor de dubbele exponentiële analyse methode. In zijn proefschrift (1973) beschrijft Chantler tenslotte nog dat de methode niet betrouwbaar is bij aanwezigheid van ernstig oedeem en/of pleuravocht. Bij nierinsufficiëntie is het noodzakelijk om ook nog op een later tijdstip bloedmonsters te nemen voor bepaling van de verdwijningscurve (Maisey e.a., 1969).

De formule, die gebruikt wordt voor de berekening van de GFR met behulp van de enkelvoudige exponentiële analyse methode, luidt:

$$C = V_d \times \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

, waarbij C = clearance (ml./min.),
 $T_{1/2}$ = halfwaarde tijd (min.),
 V_d = distributievolume.

Deze $T_{1/2}$ en V_d worden weer als volgt berekend:

Na "single injection" van het isotoop wordt de plasmaconcentratie bepaald als functie van de tijd. Na equilibratie (ongeveer 90 minuten na injectie) kan de plasmaconcentratiecurve als een enkelvoudige exponentiële curve beschreven worden; door dit gedeelte op semilogaritmisch papier uit te zetten, wordt een rechte lijn verkregen. Extrapolatie van deze lijn tot het nulpunt (T_0) geeft een theoretische schatting van de plasmaconcentratie op tijdstip T_0 en de halfwaarde tijd ($T_{1/2}$) kan dan van de curve worden afgelezen als het tijdstip, dat aangeeft welke tijd nodig is voor daling van P_0 tot $P_0/2$. Door de hoeveelheid geïnjecteerd isotoop door P_0 te delen, krijgt men een theoretische schatting van het verdelingsvolume V_d .

ad b: "external counting".

Het registreren van de radioactiviteit boven de blaasstreek na "single injection" van een isotoop is uitvoerig beschreven door Bianchi (1972). Een probleem hierbij is de wisseling in grootte en vorm van de blaas, welk probleem uiteraard groter is bij kinderen met wisselende afmetingen. Ook het nog niet zindelijk zijn bij jonge kinderen kan een extra probleem zijn bij deze onderzoek methode. Er zijn dan ook niet veel meer publicaties hierover bekend dan die van Bianchi. Een alternatief, speciaal voor de dubbele exponentiële analyse methode met zijn multiële bloedbepalingen is het uitwendig registreren van de activiteit boven het hart van een stof die door glomerulaire filtratie wordt geëlimineerd. Eén enkele bloedbepaling dient dan voor calibratie van de plasmaverdwijningscurve die boven het hart wordt geregistreerd (Bianchi, 1967). De "external counting" onderzoek methoden worden bij kinderen vrijwel niet toegepast.

II. 1.2.3 Gescheiden nierfunctie-onderzoek methoden.

Zoals in de inleiding reeds vermeld is, is het bij sommige urologische problemen wenselijk de functie van de linker en rechter nier afzonderlijk te weten. Met behulp van isotopen is dit door middel van 2 onderzoek methoden mogelijk:

- a. de renografie methode,
- b. de nierscanning methode.

ad a: Renografie.

Renografie wordt door Ephraïm (1972) beschreven als een onderzoek, waarbij men door uitwendige metingen de functie van rechter en linker nier simultaan bestudeert. Hiertoe plaatst men nauwkeurig boven iedere nier een detector, injecteert men intraveneus een radioactieve verbinding, die door de

nier opgenomen en uitgescheiden wordt, en registreert men het verloop van de radioactiviteit, zoals dit door de 2 detectoren gemeten wordt op 2 schrijvers. Voor iedere nier ontstaat dus een curve, welke de radioactiviteit in de nier en de bloedachtergrondactiviteit weergeeft als functie van de tijd. De renografie methodiek werd ontwikkeld door Taplin en medewerkers in 1956. Zij beschreven experimenten met konijnen, alsook de toepassing van deze renografie methode bij een eerste groep van 125 patiënten; een aantal van deze patiënten had gezonde nieren; de overigen hadden diverse urologische of nefrologische afwijkingen. Voor het onderzoek werd gebruik gemaakt van met J^{131} gelabeld diodrast. De onderzoekers waren van mening, dat de renografietest goed reproduceerbare kwalitatieve gegevens verschafte over de vascularisatie, de secretiefunctie van de tubuli en het uitscheidende vermogen van iedere nier afzonderlijk; men zou volgens Taplin e.a. (1956) aan ieder renogram dan ook 3 fasen kunnen onderscheiden:

1. de vasculaire fase,
2. de secretie fase,
3. de excretie fase.

Later, bij routinegebruik van J^{131} -hippuran voor renografie-onderzoek is gebleken, dat fase 1 en 2 elkaar voor een belangrijk deel overlappen, omdat hippuran bij de eerste passage door de nier vrijwel compleet werd opgenomen door de tubuluscellen. Taplin zelf heeft toen de naam vasculaire fase verworpen en is gaan spreken over de fase "verschijning van de tracer" (Ephraïm, 1972). Stevens (1968) sprak in zijn proefschrift over renografie liever van de eerste, de tweede en de derde fase van het renogram. De eerste fase gaf volgens hem inderdaad alleen maar aan het verschijnen van de radioactiviteit in het gezichtsveld van de detector. De tweede fase gaf volgens hem aan zowel de radioactiviteit van het bloed in de nier alsook die van de cellen en lumina in de niertubuli. De derde fase werd volgens hem voornamelijk bepaald door de afvloed van de pyeluminhoud naar de blaas. In 1965 publiceerden Wenzl e.a. voor het eerst over renografie-onderzoek bij kinderen. In een eerste publicatie beschreven zij het normale renogram; hiervoor onderzochten zij 30 kinderen zonder nierafwijkingen in de leeftijdsgroep van 3 tot 16 jaar. In 15 gevallen bekeken zij bovendien het effect van hydratatie op het renogram; hierbij bleek, dat bij extra hydreren met name de uitscheidingsfase in gunstige zin beïnvloed werd; dit effect was het meest uitgesproken bij kinderen met een lichaamsoppervlakte van minder dan 1,15 m². In een tweede publicatie beschreven Wenzl e.a. (1965) renogrammen van 41 kinderen met bewezen nierafwijkingen; deze groep kinderen varieerden in leeftijd van 3 tot 17 jaar. In 1967 beschreven Johnston en Irving hun

ervaringen met renografie-onderzoek bij 159 kinderen in normale hydratietoestand; zij maakten hierbij onderscheid tussen kinderen boven en onder de 2 jaar. Zij vonden, dat renogrammen van kinderen boven de 2 jaar overeenkwamen met die van volwassenen; bij jongere kinderen liepen de curves veel vlakker, in het bijzonder bij die, jonger dan zes maanden. De onderzoekers meenden, dat dit, afgezien van de mogelijke extrarenale en contralaterale invloeden, de veranderingen van de tubulusfunctie en het uitscheidende vermogen van de nier met het ouder worden weergaf. Tenslotte beschreef Kathel in 1971 renografie als nierfunctietest bij jonge zuigelingen, met gewichten variërend van 2,5 tot 4,5 kg. In 64 gevallen werd de uitkomst van het renogram vergeleken met die van het IVP; in 51 van de 64 gevallen bestond er een goede correlatie tussen de twee onderzoek methoden; de auteur vond echter het renografie-onderzoek gevoeliger en meer informatie geven dan de intraveneuze pyelografie. Voor het zo juist mogelijk weergeven van de radioactiviteit boven iedere nier, moet de renografie-apparatuur aan een aantal eisen voldoen:

1. de localisatie van de detectoren boven de nieren moet correct zijn; het gezichtsveld van iedere detector moet zodanig begrensd zijn, dat alleen de radioactiviteit in de betreffende homolaterale nier "gezien" wordt;
2. de gevoeligheid van de 2 gebruikte detectiesystemen moet gelijk zijn.

Het is duidelijk, dat het bij kinderen, en met name bij kleine kinderen, moeilijk is om aan de eerstgenoemde eis te kunnen voldoen. Ondanks aanpassing van de grootte en diameter van de collimatoren, zal toch gemakkelijk ofwel teveel achtergrondactiviteit, ofwel activiteit van de contralaterale zijde, misschien zelfs van de blaas, worden meegeregistreerd. Behalve het plaatsingsprobleem van de detectoren is er ook nog het verschil in diepteligging van de nieren; verder wordt met name in de vroege fase (fases een en twee) van het renogram gemakkelijk activiteit in andere bloedrijke structuren meegeregistreerd. Oberhausen (1972, 1973) ontwikkelde een mathematische methode om van linker en rechter renogram de functie van de linker en rechter nier kwantitatief te bepalen. Gezien de bovengenoemde bezwaren met als gevolg onnauwkeurigheid bij renografie-onderzoek bij vooral kleine kinderen, lijkt deze methode niet geschikt om bij kinderen te worden toegepast.

ad b: Nierscanning.

Bij scanningonderzoek (fotoscintigrafie) bestudeert men de verdeling van geïnjecteerd radioactief materiaal in het lichaam of in een orgaan van een patiënt en uit deze verdeling van het radioactieve materiaal probeert men te

komen tot klinische conclusies. Het registreren van deze radioactiviteit gebeurt door middel van een gamma-camera. In een gamma-camera bevindt zich een NaJ kristal, waarop een aantal lichtversterkersbuizen (multiplier phototubes) staan opgesteld. De gamma-stralen worden via een soort lens (de collimator) zodanig op het kristal geprojecteerd, dat hierop een beeld ontstaat, dat gerelateerd is aan de verdeling van de radioactiviteit in de patiënt. In het kristal ontstaan onder invloed van gamma-stralen lichtflitsen; deze worden vervolgens met behulp van de lichtversterkersbuizen omgezet in elektrische pulsen, waarvan de amplitude evenredig is met de helderheid van de lichtflits, die op zijn beurt weer een functie is van de energie van de gamma-stralen. De elektrische pulsen met de juiste amplitude (dit zijn de pulsen, waarvan de amplitude overeenkomt met de energie van de gamma-stralen van het geïnjecteerde radioactieve materiaal) worden via een elektronisch circuit zodanig verwerkt, dat van elke gamma-straal, die het kristal treft, de x en y coördinaat bepaald wordt. Deze x-y signalen komen in een kathodestraal buis terecht, waarop de oorspronkelijke gamma-stralen dan als oplichtende puntjes zichtbaar worden; met andere woorden: de emissie van gamma-stralen wordt op deze manier zichtbaar gemaakt. Via de gamma-camera kunnen de gamma-stralen op een fotografische plaat worden vastgelegd. Aan de gamma-camera wordt vaak ook een computer aangesloten; men kan daarmee de radioactieve informatie, die de gamma-camera registreert, in een geheugen, bijvoorbeeld op een band, vastleggen, om in een latere fase daarmee berekeningen te kunnen uitvoeren.

Het scanningsprincipe werd in 1950 beschreven door Cassen en Curtis; hun artikel was nog geheel technisch van aard. Later pas is men deze techniek klinisch gaan toepassen. In 1960 schreven McAfee en Wagner voor het eerst over nierscanningonderzoek met behulp van Hg^{203} -chloormerodrine. Dit was een typisch voorbeeld van zgn. statisch scanningonderzoek; daar deze stof niet of nauwelijks door de nier werd uitgescheiden, en een halfwaarde tijd van bijna 48 dagen had, bleef het betreffende isotoop weken lang in het nierweefsel hangen, hetgeen een grote stralingsdosis betekent. De Haas (1965) schreef dan ook in zijn proefschrift dat Hg^{203} -chloormerodrine voor nierscanning niet geschikt was. Na Hg^{203} werd ook wel toegepast Hg^{197} met een duidelijk dosimetrisch voordeel, door aanzienlijk kortere halfwaarde tijd, doch met een belangrijk nadeel vanwege de lagere gamma-energie (Blau, 1968).

De laatste jaren wordt voor nierscanning wel gebruik gemaakt van J^{131} -hippuran. Dit is een voorbeeld van zgn. dynamische nierscanning; immers hippuran wordt door de tubulussellen opgenomen en weer uitgescheiden.

In 1970 schreven Shuler e.a. voor het eerst over nierscanning met behulp van J^{131} -hippuran bij 104 kinderen, in leeftijd variërend van 2 maanden tot 16 jaar. Zij vonden de isotopenprocedure nauwkeurig en veilig, en dachten, dat dit type onderzoek nuttig zou kunnen zijn als screeningsprocedure voor het vroeg opsporen van urologische problemen.

In 1974 publiceerden Bueschen e.a. over nierscanningonderzoek met behulp van J^{131} -hippuran bij 443 kinderen, in leeftijd variërend van pasgeboren tot 15 jaar. Bij 271 van deze 443 kinderen kon de nierscan vergeleken worden met een IVP. De auteurs vonden, dat bij het scanningonderzoek geen significante urologische pathologie gemist werd; zij vonden bovendien, dat dit onderzoek kwantitatieve informatie over de nierfunctie gaf; tenslotte vonden zij, dat dit onderzoek bij de pasgeborenen duidelijk superieur was aan het intraveneuze pyelogram, welke uitspraak ook al gedaan was door O'Neill en Maxfield (1972). Nog een aantal andere voordelen van nierscanningonderzoek boven intraveneuze pyelografie waren volgens Bueschen e.a. het feit dat de patiënt geen speciale voorbereiding nodig had, dat geen allergische reacties ontstonden, en dat de stralingsdosis veel lager was. Uiteraard wordt de stralingsdosis van een nierscanningonderzoek bij een slecht functionerende nier bv. een nier met slechte afvoer, groter; in dat geval zal echter ook de stralenbelasting van een IVP toenemen, doordat in de regel dan méér foto's per serie gemaakt worden; een en ander blijft vermoedelijk dan toch nog in het voordeel van het scanningonderzoek. In hun artikel maakten Bueschen e.a. geen melding van al of niet corrigeren voor de bloedachtergrondactiviteit.

Daar hippuran een stof is, die door de tubuluscel wordt opgenomen en daarna wordt gesecerneerd en uitgescheiden, kan een type onderzoek als beschreven door Bueschen e.a. (1974) nooit een exacte informatie geven over de nierfunctie in termen van glomerulaire filtratiesnelheid. Wel is dit mogelijk met gebruikmaking van bijvoorbeeld diethyleentriamine penta-azijnzuur (DTPA), een qua eigenschappen op inuline gelijkende stof, die volledig door de glomerulus gefiltreerd wordt. De laatste tijd wordt deze stof dan ook meer en meer voor nierfunctie-onderzoek gebruikt. In het algemeen wordt DTPA gekoppeld aan Tc^{99m} , een zuivere gamma-straler met een halfwaarde tijd van 6 uren. Dit laatste betekent, dat men een zodanige hoeveelheid radioactiviteit kan toedienen aan een patiënt, dat de metingen met goede statistische betrouwbaarheid kunnen geschieden en bovendien de stralenbelasting laag is. In 1977 beschreven Nielsen e.a. een nieuwe methode om de eenzijdige nierfunctie te bepalen door middel van " Tc^{99m} -DTPA scintillation-camera renography". Zij beschreven niet de leeftijden van de 25 door hen onderzochte patiënten; vermoedelijk waren deze allen volwassen. Zij gaven hun patiënten 10 mCi Tc^{99m} -DTPA intraveneus en registreerden de scan op

een oscilloscoop alsook op een computerband gedurende 20 minuten. Later werd datgene, wat op de computerband was geregistreerd teruggespeeld en kon men zgn. "count rate curves" maken van de radioactiviteit in de "regions of interest", die correspondeerden met de gehele linker en rechter nier en die met behulp van de "lightpen" konden worden ingetekend. In feite waren dit renogrammen van de linker en rechter nier. Uit de helling van het renogram, tussen 60 en 120 seconden na injectie van het isotoop, van rechts of links, uitgedrukt als percentage van de som van de hellingen van beide curves in diezelfde tijd, kon men de procentuele glomerulusfunctie van links of rechts afzonderlijk bepalen. Hilson en Maisy (1978, persoonlijke mededeling) doen ditzelfde type onderzoek, bij zowel volwassenen als kinderen. Zij hebben echter niet over deze methode als zijnde een methode ter bepaling van de gescheiden nierfunctie gepubliceerd. Zij dienen volwassen patiënten 15 mCi Tc^{99m} -DTPA toe, en kinderen, evenredig aan hun lichaamsoppervlakte, minder. Zij berekenen de glomerulusfunctie van rechter en linker nier uit het absolute aantal counts, dat boven rechter en linker nier (als "regions of interest") wordt geteld tussen 60 en 120 seconden na injectie van het isotoop, uitgedrukt als percentage van de som van de aantallen counts boven beide nieren in deze zelfde tijd.

Beide groepen onderzoekers passen bij dit onderzoek subtractie toe van de bloedachtergrondactiviteit. Nielsen e.a. toonden echter aan, dat de invloed van subtractie van bloedachtergrondactiviteit op de betreffende eenzijdige nierfunctie niet groot is; bij 20 patiënten met verschillende GFR bleek het procentuele verschil in functie met en zonder achtergrondsubtractie niet meer dan 5% te zijn. Volgens hen zou dit samenhangen met de kleine plasma-extractie ratio van 0,2 voor DTPA ten opzichte van 0,9 voor hippuran. Dit betekent, dat de bloedachtergrondactiviteit bij gebruik van DTPA gedurende de meettijd nauwelijks verandert. Nielsen e.a. (1977) vergeleken de uitkomsten van de procentuele gescheiden nierfuncties, met behulp van Tc^{99m} -DTPA verkregen, met die, verkregen via J^{131} -hippuran renografie-onderzoek met uitwendige detectoren. Er bleek alleen in die gevallen, waarbij geen groot verschil in procentuele functie tussen links en rechts bestond, een goede correlatie te bestaan. De auteurs hebben hun gescheiden nierscanning-onderzoek niet vergeleken met een ander type van gescheiden functie-onderzoek. In 1978 publiceerden Piepsz e.a. over gescheiden nierfunctie-onderzoek met behulp van Tc^{99m} -DTPA nierscan bij een groep van 101 kinderen. Zij gaven de kinderen een dosis van 50 μ Ci/kg. lichaamsgewicht en deden hun functieberekeningen in de periode van 80-180 seconden na injectie. Zij ontwikkelden bovendien een techniek om de functie van de linker en rechter nier afzonderlijk rechtstreeks in ml./min. uit te rekenen; dit

lukte door tegelijk met de nieractiviteit ook de verdwijningscurve over het hart te registreren en, door de activiteit in het bloed bij 20 minuten te bepalen, de curve van dat punt uit te extrapoleren. Het bleek dan mogelijk om de eenzijdige nierfunctie als volgt te berekenen:

$$\text{SGFR (ml./min.)} = \frac{1}{P(t)} \times \frac{dR(t)}{dt}, \text{ bij } t < 3 \text{ min.}$$

waarbij:

SGFR = eenzijdige glomerulaire filtratiesnelheid (ml./min.)

$dR(t)/dt$ = helling van de gecorrigeerde nieractiviteit op tijdstip t (aantal counts per minuut/tijdseenheid)

$P(t)$ = plasmaconcentratie op tijdstip t (aantal counts per ml./tijds-eenheid).

Dit onderzoek betekent een ingewikkelder proefopstelling, plus een extra venapunctie bij ieder kind tijdens het onderzoek.

II. 1.3 Dosimetrie.

Isotopenonderzoek wordt tot op heden nog niet op grote schaal toegepast, deels doordat op veel plaatsen mogelijkheden tot het verrichten van dergelijk onderzoek ontbreken; deels doordat ieder isotopenonderzoek een stralenbelasting betekent. Vaak is men wat dat betreft voor isotopenonderzoek huiveriger dan voor röntgenonderzoek. Dat dit meestal ten onrechte is, is gebleken uit tal van publicaties, waarin vermeld wordt, dat de stralenbelasting voor het gehele lichaam bij isotopendiagnostiek in het algemeen kleiner is dan bij routine röntgenonderzoeken. Seltzer e.a. (1964) tekenden hier echter wel bij aan, dat door bepaalde metabole processen de dosis voor speciale organen aanzienlijk groter zou kunnen zijn. Deze opmerking werd gesteund door Shuler e.a. (1970), die nierscanningonderzoek bij kinderen beschreven met behulp van J^{131} -hippuran. Zij stelden, dat, rekening houdend met zowel de gehele lichaamsbestraling alsook het plaatselijk blootgesteld worden van de nier aan J^{131} -hippuran, de stralenbelasting in zijn geheel voor het betreffende onderzochte kind toch nog aanzienlijk minder was dan de stralenbelasting van een routine intraveneus pyelogram. Silkalns e.a. (1973) maken melding van het feit, dat bij hun "single injection" onderzoek met behulp van J^{125} -iothalamaat en J^{131} -hippuran de stralenbelasting voor de gonaden afhankelijk was van de frequentie van blaaslediging; bovendien vonden zij, dat de stralingsdosis voor testikels kleiner was dan voor ovaria, vanwege het verschil in afstand naar de blaas. Zo bedroeg voor een meisje van 10 kg. bij toediening van $5,2 \mu\text{Ci } J^{125}$ -iothalamaat de dosis voor de ovaria 0,01

mrads/ μ Ci bij blaaslediging om de 20 minuten, tegen 0,09 mrads/ μ Ci bij blaaslediging om de 90 minuten. Silkalns e.a. concludeerden dan ook dat het raadzaam was bij dergelijk onderzoek kinderen goed te hydreren en hen te instrueren frequent te plassen. Ook Zoethout (1974) meldt in haar proefschrift, dat bij goede blaasdrainage en goede hydratietoestand van de onderzochte persoon, gecombineerd met goede nierfunctie, de stralingsdosis vele malen lager is dan die van een röntgenonderzoek van de nieren en urinewegen. In haar proefopstelling is de stralingsdosis bij gebruikmaking van J^{125} -iothalamaat en J^{131} -hippuran voor nierfunctie-onderzoek nóg lager dan bij het onderzoek van Silkalns e.a. (1973) vanwege continue blaasdrainage via een katheter. Voor onderzoek van de nieren met Tc^{99m} -DTPA geven Webster e.a. (1974) bij toediening van 2 mCi aan volwassenen de volgende stralingsdoses op: voor de blaas als kritisch orgaan 900 mrads, voor de nier als kritisch orgaan 83 mrads en als totale lichaamsdosis 32 mrads. Voor kinderen liggen deze getallen iets hoger; relatief het hoogst is de stralenbelasting voor de pasgeborene, die bij toediening van 0,28 mCi de volgende doses ontvangt: blaas 1400 mrads, nier 110 mrads en gehele lichaam 47 mrads. De stralingsdoses voor oudere kinderen liggen tussen deze waarden en die van de volwassenen in. Ephraïm (1978) geeft bij toediening van 2 mCi Tc^{99m} -DTPA een stralenbelasting op van 1350 mrads voor de blaas, van 200 mrads voor de nier en van 50 mrads voor het gehele lichaam; hij noemt hierbij geen leeftijden; vermoedelijk gaat het om volwassenen. Nòch Webster e.a. (1974), nòch Ephraïm (1978) geven hierbij gonadendoses op; ongetwijfeld liggen deze beduidend lager dan die van nier en blaas. Alhoewel de getallen van Webster e.a. (1974) en van Ephraïm (1978) onderling wel verschillen (vooral voor de nier als kritisch orgaan) is het uit al deze getallen toch duidelijk, dat de stralenbelasting van bijvoorbeeld Tc^{99m} -DTPA onderzoek aanzienlijk lager is dan die van een IVP.

Wat betreft de stralenbelasting bij het vervaardigen van een IVP bij kinderen worden zeer uiteenlopende getallen opgegeven in de literatuur. Fendel (1970) laat hierover een overzicht zien van diverse publicaties. De gonadendoses per onderzoek wisselen hierbij heel sterk en hangen o.a. af van het aantal foto's per IVP. Voor jongens werd maximaal opgegeven 1000 mrads bij 4 foto's en minimaal 5-15 mrads bij 2,2 foto's; voor meisjes bedragen deze getallen respectievelijk 530 bij 4 foto's en 40-60 bij 2,2 foto's. De minimum stralingsdoses waren die van de auteur zelf. Het verschil in gonadendoses voor jongens en meisjes ligt aan het kunnen beschermen van de gonaden van jongens door afdekken van het scrotum met lood. In Nederland werd door Koen en Weber (1973) onderzoek gedaan naar de gonadendoses bij het vervaardigen van een IVP bij mannen en vrouwen in 9

verschillende ziekenhuizen; voor vrouwen bedroeg de laagst gemiddelde gonadendoses per ziekenhuis 257 mrad en de hoogst gemiddelde dosis 1097 mrad (totaal gemiddeld 475 mrad), terwijl ook de gemiddelde standaarddeviaties sterk wisselden, van 14 mrad tot 105 mrad per ziekenhuis (totaal gemiddeld 99 mrad). Dat dergelijke hoge stralingsdoseringen verminderd kunnen worden is gebleken uit een onderzoek in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam naar de stralenbelastingen van een intraveneus pyelogram en standaardcystogram met behulp van een lithiumfluoridedosimeter bij 355 kinderen. De gemiddelde gonadendosis bij jongens was 23 mrad voor een IVP (2,2 foto's gemiddeld) en 389 mrad voor een standaardcystogram; voor meisjes waren deze getallen respectievelijk 97 en 82 mrad (Meradji, 1978; persoonlijke mededeling). De getallen van Meradji komen goed overeen met die van Fendel (1970).

Volgens Meradji kunnen tegenwoordig bij röntgenonderzoek door gebruikmaking van een speciaal "scherm" de stralingsdoses nog tot ongeveer de helft worden teruggebracht.

II. 2 Methoden ter bepaling van de niergrootte.

Zoals in de inleiding van dit proefschrift reeds is vermeld, gaan sommige urologische afwijkingen gepaard met vormveranderingen van de nier of verandering in niergrootte. Het meest bekend in dit verband is wel de pyelonefritische schrompelnier. Verder is ook algemeen bekend het verschijnsel van compensatoire hypertrofie van een nier na bijvoorbeeld contralaterale nefrectomie. In 1933 schreven Coppoletta en Wolbach over het gewicht van de kindernier in relatie tot lichaamslengte en leeftijd; er bleek een duidelijk lineair verband te bestaan tussen het gewicht van een nier en lichaamslengte.

In 1962 schreven Hodson e.a. over de niergrootte bij normale kinderen; zij verkregen hun gegevens van metingen van de niergrootte tijdens intraveneuze pyelografie; zij vonden een duidelijke correlatie tussen nierlengte en lichaamslengte; eveneens tussen nierlengte en leeftijd.

Zowel lengte als gewicht van een nier nemen dus met de lengtegroei en daarmee in de regel met de leeftijd toe. Daarentegen wordt bij het ouder worden de dikte van de nierschors relatief dunner. Dit werd in 1975 door Hodson e.a. beschreven; zij zagen dit, zoals bijvoorbeeld ook het verdwijnen van lobulatie van een nier, als onderdeel van de "ontwikkeling" van de nier met het ouder worden. Zij gaven in een curve weer de verhouding van dikte van de nierschors tot nierlengte, in relatie tot de leeftijd. Pas bij ± 20 jaar bleken proporties van de volwassene te zijn bereikt. Hodson e.a. (1975) benadrukten in hun artikel het belang van het beoordelen van de nierschors, naast meten van de

nierlengte, bij kinderen met urologische afwijkingen, en wezen daarbij ook op het vergelijken van deze maten tussen links en rechts.

In 1976 beschreven Eklöf en Ringertz een nieuwe methode om de niergrootte bij kinderen te bepalen. Zij vergeleken de lengte van de nier met die van de lumbale wervelkolom van L1 t/m L3, inclusief de intervertebrale ruimtes, die bij deze wervels horen. Er bleek een duidelijke lineaire correlatie te bestaan tussen deze 2 maten. Ter bepaling van de standaarddeviaties werd een nomogram ontwikkeld. Een belangrijk voordeel van deze meettechniek is het feit, dat vergelijking mogelijk is met eerder gemaakte foto's, zelfs ook met foto's die elders gemaakt zijn. Immers, het gaat om de ratio lumbaalsegment L1 t/m L3: nierlengte en niet om absolute waarden bij gestandaardiseerde vergrotingen van röntgenfoto's. Uiteraard is deze methode niet geschikt bij gevallen van wervelmisvormingen. De methode Eklöf is ook gebleken geschikt te zijn om de groei van een kindernier te vervolgen.

Een andere methode om de niergrootte vast te leggen is onderzoek m.b.v. ultrageluid ("ultrasound"), ook wel echoscopie of sonografie genoemd. Barnett en Morley (1971, 1972) waren een van de eerste auteurs, die dergelijk onderzoek bij volwassenen beschreven. Ook bij kinderen is echoscopie van de nieren zeer nuttig gebleken (Lyons e.a. 1972, 1972; Hasch, 1974; von Micsky e.a., 1974).

HOOFDSTUK III

EIGEN ONDERZOEK

Het eigen onderzoek bestond uit 3 onderdelen; de eerste twee waren bedoeld om enkele methoden ter bepaling van de totale GFR onderling te vergelijken; het laatste vooral om de waarde en betrouwbaarheid na te gaan van gescheiden nierfunctie-onderzoek:

1. het nagaan van de betrouwbaarheid van de berekening van de GFR uit het serum creatinine, door gebruik te maken van de formules van Counahan (1975, 1976);
2. het bepalen van de GFR uit de plasmaverdwijningscurve na "single injection" van isotopen;
3. nierscanningonderzoek met behulp van Tc^{99m} -DTPA, ter bepaling van de procentuele gescheiden GFR en ter bepaling van de niergrootte.

In dit proefschrift wordt de meeste aandacht geschonken aan het laatste onderdeel.

III. 1 Berekening van de GFR uit het serum creatinine.

Bij 46 kinderen (zie, tabel 16, blz. 158), in leeftijd variërend van 5 maanden tot 15 jaar, werd in totaal 80 keer een 3 uren creatinine clearance uitgevoerd; 10 van deze clearances werden uitgevoerd bij 7 kinderen jonger dan 1 jaar. Bij 45 van de 46 kinderen bestonden één- of dubbelzijdige urologische afwijkingen; 1 kind had eenzijdige nierarteriële stenose.

Om zo nauwkeurig mogelijk te werken werd het 3 uren clearance onderzoek als volgt gestandaardiseerd:

1. in verband met het dag- en nachtritme van serum creatinine werd de proef in de ochtend uitgevoerd;
2. ongeveer een uur vóór de aanvang van de proef werd ieder kind gehydrateerd volgens de regel: $1/3$ deel drinken van de dagelijkse vochtbehoefte, zoals aangegeven door Walker (1977); dit kwam neer op $1/3$ van: 100 ml.

per kg. voor de eerste 10 kg. lichaamsgewicht, dan 50 ml. per kg. voor de volgende 10 kg. en tenslotte 20 ml. per kg. voor iedere kg. boven de 20 kg. lichaamsgewicht.

3. de urine werd door middel van een blaaskatheter opgevangen; bij 10 kinderen met urinedeviatie(s) werden twee katheters gebruikt;
4. zo mogelijk werd 2 maal een venapunctie gedaan voor serum creatinine en andere bloedchemische bepalingen, aan het begin en aan het einde van de 3 uren urineverzameling. Voor berekeningen werd dan gebruik gemaakt van het gemiddelde van de 2 serum creatininewaarden. In 10 van de 80 clearanceproeven werd volstaan met slechts 1 venapunctie.

Gekozen werd voor een 3 uren creatinine clearance, om gedurende de periode van 3 uren de urineverzameling zelf in de gaten te kunnen houden, teneinde mogelijke vergissingen te voorkomen; bovendien leek het niet verantwoord de kinderen langer dan enkele uren gekatheteriseerd te laten.

De urine- en serum creatininebepalingen werden volgens de methode de Vries en Van Daatselaar (Gorter en de Graaf, 1955) op het klinisch chemisch laboratorium uitgevoerd door wisselende analisten. De uitkomsten van de 3 uren creatinine clearances, uitgedrukt in ml./min./1,73 m², werden vergeleken met de uit het serum creatinine berekende GFR's, volgens de formule:

$$\begin{aligned} \text{GFR}/1,73 \text{ m}^2 &= \frac{0,45 \times \text{lengte (cm.)}}{\text{serum creat. (mg\%)}} = \\ &= \frac{0,45 \times \text{lengte (cm)}}{0,0113 \times \text{serum creat. (\mu mol/l)}} = \\ &= \frac{39,8 \times \text{lengte (cm.)}}{\text{serum creat. (\mu mol/l)}} \end{aligned}$$

(De op deze wijze berekende GFR wordt in het vervolg GFR_{formule} genoemd). Het resultaat hiervan werd vergeleken met dat van een dergelijk vergelijkend retrospectief onderzoek; hierbij werd in 27 gevallen (bij 24 kinderen) de GFR_{formule} vergeleken met de uitkomst van de 24 uren creatinine clearance, die destijds niet onder standaardcondities werd uitgevoerd (van Collenburg, 1978).

III. 2 Bepaling GFR uit plasmaverdijningscurve na "single injection" van isotopen.

Bij 53 kinderen, in leeftijd variërend van 2 tot 14 jaar, werd de GFR bepaald

uit de plasmaverdwijningscurve, na injectie van J^{125} -iothalamaat; bij 19 van deze 53 kinderen werd naast J^{125} -iothalamaat ook Cr^{51} -EDTA geïnjecteerd. De meeste van deze 53 kinderen waren opgenomen: 12 voor urologisch onderzoek, onder wie 3 met ureterosigmoïdeostomieën, 19 voor nierfunctie-onderzoek en verdere diagnostiek wegens glomerulonefritis, nierinsufficiëntie of hypertensie. Bij de overige 22 kinderen werd het onderzoek klinisch of poliklinisch uitgevoerd in het kader van een 2 jaars follow-up studie wegens doorgemaakt haemolytisch uraemisch syndroom.

De resultaten van deze GFR bepalingen konden in 41 gevallen worden vergeleken met de uitkomsten van 24 uurs creatinine clearances, die omstreeks dezelfde tijd (meestal 1 dag eerder of later) bepaald werden; in alle gevallen was er tijdens deze 2 onderzoeken sprake van een niet veranderende nierfunctie. Ook konden de resultaten van de J^{125} -iothalamaat en Cr^{51} -EDTA bepalingen onderling worden vergeleken. 24 Uur vóór de aanvang van het "single injection" onderzoek werd aan het kind jodium in de vorm van Solutio Lugoli (0,2%) toegediend, om de schildklier voor opname van J^{125} te blokkeren; kleuters kregen 3 maal daags 2 druppels, grotere kinderen 3 maal daags 3 druppels per os tot en met de middag na het onderzoek. Het onderzoek zelf werd altijd in de ochtend uitgevoerd; tevoren mochten de kinderen normaal eten en drinken; zij werden niet extra gehydrateerd. Als eerste werd per venapunctie een "blanco" bloedmonster afgenomen, ter uitsluiting van de aanwezigheid van radioactiviteit in het bloed en om daarmee de nulwaarde vast te stellen; hierbij werd gebruik gemaakt van een verblijfsnaald. Hierop werd vervolgens een fysiologisch zoutinfuus aangesloten. Dan werd bij stilstaand infuus het tevoren klaargemaakte isotoop snel intraveneus ingespoten; tegelijk werd op dit tijdstip 0 de chronometer ingedrukt. Na het inspuiten van het isotoop werd gedurende 1 minuut de infuussnelheid maximaal opgevoerd, zodat de betreffende stof zo snel mogelijk in de circulatie kwam. Na dit zgn. "flushen" werd het infuussysteem weggenomen, terwijl de naald bleef zitten om bloedmonsters te kunnen afnemen; dit gebeurde bij 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 55, 70 en 85 minuten na injectie, zonder stuwen. In al deze bloedmonsters werd de radioactiviteit geteld, uitgedrukt in counts/min./ml., en uitgezet op semilogaritmisch papier. Voor deze radioactiviteitstellingen werd gebruik gemaakt van een 2-kanaals Hewlett Packard Autogamma Spectrometer; de zgn. vensterinstelling voor tellingen bij J^{125} -iothalamaat was bij 20-40 KeV; die voor tellingen bij Cr^{51} -EDTA bij 303-343 KeV. De GFR-berekening werd gedaan volgens het tweecompartimentenmodel van Sapirstein (1955). Deze methode geschiedt als volgt:

Door de laatste 3 à 4 punten van de plasmaverdwijningscurve wordt eerst een rechte lijn getrokken; deze lijn snijdt de Y-as bij het punt A; de halfwaarde

tijd van A wordt genoemd $T_{\frac{1}{2}a}$. De eerste punten van de plasmaverdwijningscurve liggen hoger dan de rechte lijn; de waarden van deze rechte lijn worden punt voor punt van de hoger liggende punten afgetrokken. Dit levert dan een 2e rechte lijn op, die de Y-as snijdt bij het punt B; de halfwaarde tijd van B wordt genoemd $T_{\frac{1}{2}b}$ (zie fig. 1).

De clearance (GFR) kan dan berekend worden volgens de formule:

$$C = \frac{0,693 \times I}{A \times T_{\frac{1}{2}a} + B \times T_{\frac{1}{2}b}} \quad (\text{ml./min.})$$

In deze formule is I de exacte geïnjecteerde hoeveelheid radioactiviteit. Voor nauwkeurige berekening hiervan waren in de proefopstelling een aantal maatregelen nodig. Allereerst werd het tevoren klaargemaakte spuitje met de berekende dosis van het isotoop vóór de injectie tot op 0,1 mg. nauwkeurig, met behulp van een analytische balans, gewogen. Hetzelfde gebeurde met het lege spuitje na injectie; zo was het gewicht van de dosis voor de patiënt bekend: Wd. Ook werd een standaardoplossing bereid. Hiervoor werd een spuitje klaargemaakt met 1/5 van de dosis van de patiënt; ook dit spuitje werd gewogen. De standaardoplossing zelf werd verkregen door dit spuitje leeg te spuiten in een lege fles, die daarna met gewoon water werd aangevuld tot 500 ml.; dit leverde de verdunningsfactor D op van de standaardoplossing, in ml. Ook het lege spuitje, dat bestemd was voor de standaardoplossing, werd gewogen; zo kon men het gewicht van de standaarddosis uitrekenen: Ws. Van de standaardoplossing werden vervolgens 2 monsters genomen om de radioactiviteit te tellen; deze werd uitgedrukt in Q. Met al deze gegevens kon nu de geïnjecteerde dosis worden berekend volgens de formule:

$$I = D \times \frac{Wd}{Ws} \times Q,$$

waarbij:

I = geïnjecteerde activiteit, in counts per minuut

Wd = gewicht geïnjecteerde activiteit, in gram

Ws = gewicht van het onverdunde standaardmonster, in gram

Q = activiteit van het verdunde standaardmonster, in counts per minuut per ml.

D = de verdunningsfactor van de standaardvloeistof, in ml.

Deze I kon dan worden ingevuld in de eerder genoemde formule:

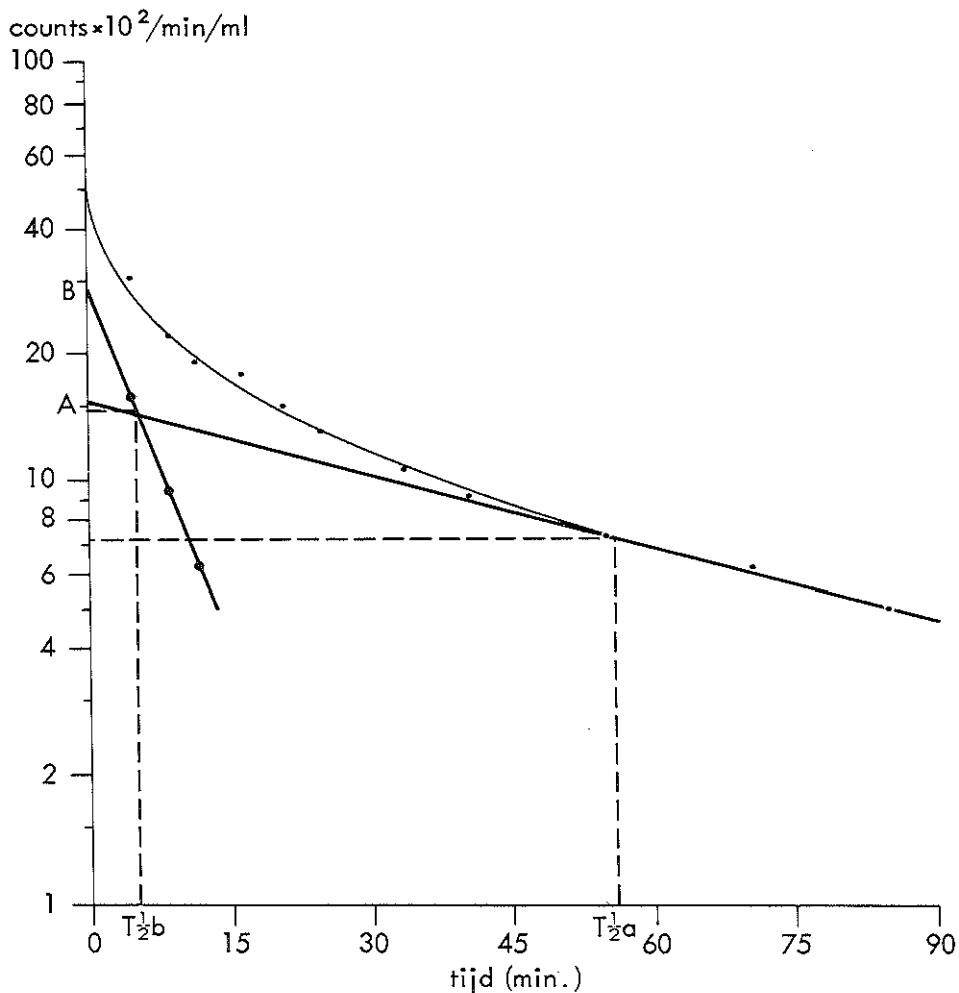
$$GFR = C = \frac{0,693 \times I}{A \times T_{\frac{1}{2}a} + B \times T_{\frac{1}{2}b}} \quad (\text{ml./min.})$$

Deze verkregen GFR waarde werd tenslotte vermenigvuldigd met

$$\frac{1,73}{\text{L.O. van de patiënt (L.O. = lichaamsoppervlakte, in m}^2\text{)}}$$

De dosering van J^{125} -iothalamaat was afhankelijk van het lichaamsgewicht;
 tot 12,4 kg. werd 4,5 μ Ci gegeven;
 van 12,5 - 14,9 5,5 μ Ci
 van 15 - 19,9 6,5 μ Ci
 van 20 - 24,9 7,5 μ Ci
 en ≥ 25 kg. 8,5 μ Ci.

Deze doseringen waren afgeleid van de doseringen, die Zoethout (1974) gebruikte bij haar constante infusie clearance studies met hetzelfde isotoop. De dosering van Cr^{51} -EDTA was 100 μ Ci per m^2 lichaamsoppervlakte; deze dosering werd overgenomen van Donath (1971).



Figuur 1: Voorbeeld van GFR-berekening volgens het tweecompartimentenmodel uit de plasmaverdwijningscurve na "single injection" van een isotoop.

III. 3 Nierscanningonderzoek met behulp van Tc^{99m} -DTPA ter bepaling van functie (GFR) en grootte van elke nier afzonderlijk.

Bij 51 kinderen (46 van hen werden ook beschreven in hoofdstuk III. 1) (zie tabel 16, blz. 158), in leeftijd variërend van 5 maanden tot 15 jaar, werd in totaal 83 keer een Tc^{99m} -DTPA nierscan gemaakt; 45 van deze 51 kinderen hadden één- of dubbelzijdige urologische afwijkingen, 1 kind had eenzijdige nierarteriostenose, en 5 kinderen hadden een niertransplantatie ondergaan. Bij 44 kinderen was het onderzoek bedoeld om de gescheiden nierfunctie te bepalen; bij 7 kinderen werd het onderzoek gedaan om de functie van 1 nier te beoordelen (2 kinderen met agenesie van 1 nier, 5 kinderen na niertransplantatie). Bij 27 van de 51 kinderen werd 3 à 4 maanden na een urologische ingreep het onderzoek herhaald, om het gevolg van de ingreep op de nierfunctie na te gaan. Bij het kind met de nierarteriostenose werd na chirurgisch opheffen van deze stenose eveneens het scanningonderzoek herhaald respectievelijk 4 dagen en 3 weken na de ingreep. Mede op grond van de nierfunctie-bepalingen werd bij 5 kinderen nefrectomie van 1 nier uitgevoerd; de pathologische anatomie van deze 5 nieren werd daarna bestudeerd. Bij de groep kinderen, bij wie follow-up onderzoek werd gedaan, werd ook getracht na te gaan of er een verschil in prae- en postoperatieve niergrootte bestond, zowel met behulp van de nierscanning methode alsook met behulp van intraveneuze pyelografie (Eklöf, 1976). De resultaten hiervan werden onderling vergeleken.

Voor de uitvoering van het scanningonderzoek werd gebruik gemaakt van de gemodificeerde Pho-gamma-HP-camera (Nuclear Chicago) (foto 1 en 2). De registratie van de activiteitsverdelingen (zie oscilloscoop op foto 2) vond plaats op polaroidfoto's en op een röntgenplaat. Daarbij bestond de mogelijkheid de beelden door middel van een computersysteem (Nuclear Data Med 50/50 System, gekoppeld aan een PDP 8/I computer) op een band op te nemen. Het scanningonderzoek bij de kinderen gebeurde volgens een vast protocol. Ongeveer een uur vóór de uitvoering van het onderzoek werden de kinderen volgens dezelfde regel als bij de 3 uren creatinine clearance (blz. 31) gehydriseerd. Voor de uitvoering van het onderzoek moest het betreffende kind op de buik op de onderzoektafel onder de gamma-camera liggen (foto 3); een uitzondering waren de getransplanteerde kinderen; zij lagen op hun rug. Een beweeglijk kind (alle zuigelingen en de meeste kleuters) werd neergelegd op een vacuum te zuigen matrasje (foto 4); dit matrasje werd dan om het kind heen gevouwen, en door middel van een pompje vacuum gezogen. Op deze manier bleven de kinderen goed gefixeerd liggen (foto 5). De meeste zuigelingen vielen tijdens het onderzoek in slaap; mogelijk kan dit gezien



Foto 1: Onderzoekkamer van de afdeling nucleaire geneeskunde met gamma-camera en computer; patiënt onder de camera.

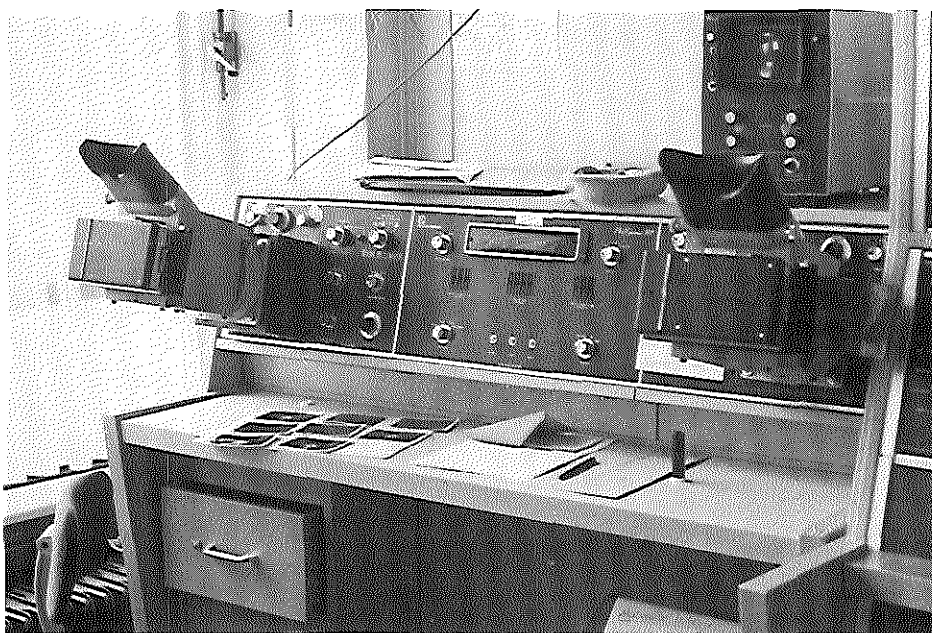


Foto 2: Detailopname van gamma-camera; zie rechtsboven de oscilloscoop met afbeelding van nieren en blaas tijdens een Tc^{99m} -DTPA nierscanningonderzoek bij een zuigeling.

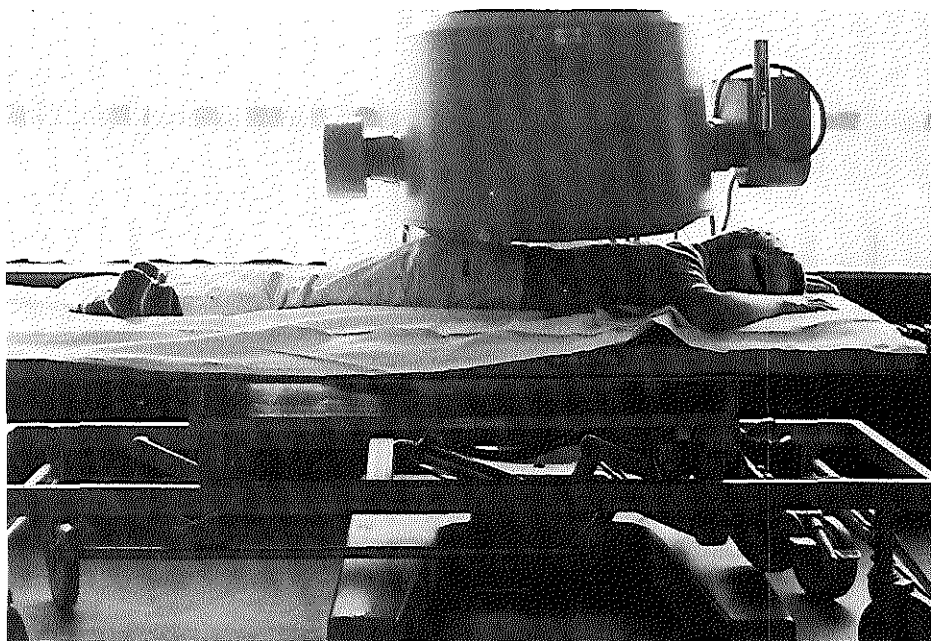


Foto 3: Kind onder de gamma-camera tijdens een onderzoek



Foto 4: Zuigeling, liggend op een vacuum te zuigen matrasje, vóór de aanvang van een onderzoek.



Foto 5: Zuigeling, gefixeerd met behulp van het vacuüm gezogen matrasje; de camera bevindt zich nog niet op de juiste plaats.

worden als een bewijs, dat deze vorm van fixatie geen pijn veroorzaakte. Op tijdstip 0 werd volgens vast doseringsschema (zie blz. 40) Tc^{99m} -DTPA intraveneus gespoten. Gedurende de eerste 2 minuten werd per 30 seconden de radioactiviteit door de gamma-camera geregistreerd en op polaroidfoto's en röntgenplaat vastgelegd. Vanaf 2 minuten na injectie werd geteld tot 200.000 counts; dit gebeurde in een tijd T. Bij 5, 10, 15, 20, 25 en 30 minuten na injectie werd vervolgens gedurende deze zelfde tijd T de radioactiviteit geregistreerd. Indien de tijd T langer dan 3 minuten dreigde te worden, bijvoorbeeld bij verminderde nierfunctie, dan werd volstaan met telling van een kleiner aantal counts, bijvoorbeeld 150.000 bij 2 minuten. Door deze telmethode konden de foto's vanaf 2 minuten in ieder geval onderling vergeleken worden. Ook het uitscheidingsbeeld van de nieren en de afvloed van urine kon zo goed worden bestudeerd, en in de meeste gevallen zelfs worden vergeleken met het resultaat van het röntgenonderzoek. De registratie van de radioactiviteit op de computerband gebeurde tijdens het onderzoek per 15 seconden. De op de band opgenomen beelden konden later weer door de computer worden opgevraagd. Met behulp van een zgn. "lightpen" konden de nieren als "regions of interest" worden ingetekend; de radioactiviteit binnen deze "regions" kon door de computer per tijdseenheid worden geteld.

Nierfunctieberekeningen werden gedaan tussen 60 en 120 seconden na injectie van het isotoop. De aantallen counts boven rechter en linker nier in deze 2e minuut na injectie zijn namelijk een maat voor de glomerulaire filtratiesnelheid van rechter en linker nier (Nielsen, 1977). Het berekenen van de functie van bijvoorbeeld de rechter nier in procenten van de totale nierfunctie geschiedde als volgt:

$$\text{GFR}_{\text{re}}(\%) = \frac{A_{\text{re}} - a_{\text{re}}}{(A_{\text{re}} - a_{\text{re}}) + (A_{\text{li}} - a_{\text{li}})} \times 100$$

waarbij:

$A_{\text{re, li}}$ = absolute aantal counts boven re, li nier in 2e minuut

$a_{\text{re, li}}$ = achtergrondactiviteit van re, li nier in 2e minuut

Voor het tellen van de achtergrondactiviteit werd een op het oog "neutraal" gebiedje als "region" ingetekend. In dit gebied werd eveneens de activiteit geteld in de 2e minuut na injectie (a_s). Wanneer de oppervlakte van de rechter nier R was en de oppervlakte van het achtergrondgebied S, dan was de achtergrondactiviteit van de rechter nier (a_{re}): $\frac{R}{S} \times a_s$. Meestal werd het achtergrondgebied ingetekend onder de nieren; als daar echter onvoldoende ruimte was, dan werd ook wel een gebied boven of tussen de nieren gekozen.

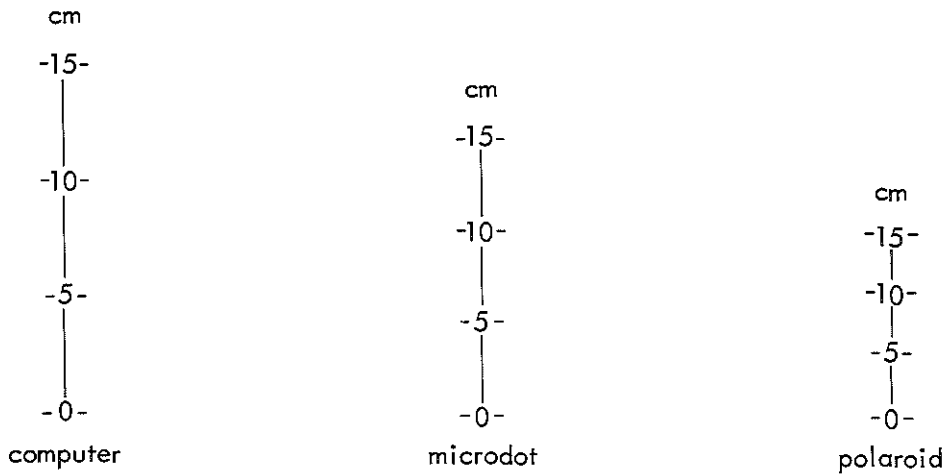
Als totale nierfunctie werd gebruikt de GFR, die berekend werd uit het serum creatinine, met gebruikmaking van de formules van Counahan (1975, 1976; zie ook hoofdstuk III. 1).

Voor de dosering van $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA werd uitgegaan van 2,5 mCi/1,73 m²; de absolute minimumdosis was 1 mCi. Dit betekende, dat zuigelingen en kleuters in het algemeen 1 mCi kregen toegediend, terwijl grotere kinderen, met een lichaamsoppervlakte van 0,7 m² of meer een dosis kregen tussen 1 en 2,5 mCi, overeenkomstig hun lichaamsoppervlakte. In alle gevallen betekende dit een zeer geringe stralenbelasting, die moeilijk in een exact getal is op te geven, doch die zeker beduidend lager ligt dan die van een röntgenonderzoek van de nieren en/of afvoerwegen (Webster e.a., 1974; Ephraïm, 1978; zie ook blz. 28).

Zoals reeds eerder vermeld werd ook met behulp van de scanningmethode de niergrootte bepaald; met name was dit belangrijk bij de groep kinderen, die een urologische ingreep moesten ondergaan om eventuele verschillen vast te leggen tussen prae- en post-operatieve niergrootte. Experimenteel werden de verkleiningsfactoren berekend van polaroidfoto en röntgenplaat (10 cm. in werkelijkheid = 15,2 mm. op polaroidfoto en 22,8 mm. op röntgenplaat - zie figuur 2). De door de scan bepaalde prae- en post-operatieve

niergroottes werden zo mogelijk vergeleken met de röntgenologische niergroottebepalingen volgens Eklöf (1976).

Door het niet kunnen beschikken over een echoscoop was geen vergelijk mogelijk met echoscopische niergrootte metingen.



Figuur 2: Reële verkleiningsfactor van microdot (röntgenplaat), polaroidfoto en computeropname.

HOOFDSTUK IV

RESULTATEN EN DISCUSSIE

IV. 1 Berekening van de GFR uit het serum creatinine.

Zoals reeds vermeld in hoofdstuk III. 1 (blz. 31), werd bij 46 kinderen (tabel 16, blz. 158), in leeftijd variërend van 5 maanden tot 15 jaar, onder standaardcondities in totaal 80 keer een 3 uurs creatinine clearance uitgevoerd. De uitkomsten van deze 3 uurs creatinine clearances, uitgedrukt in ml./min./1,73 m², werden vergeleken met de uit het serum creatinine berekende GFR's, volgens de formule:

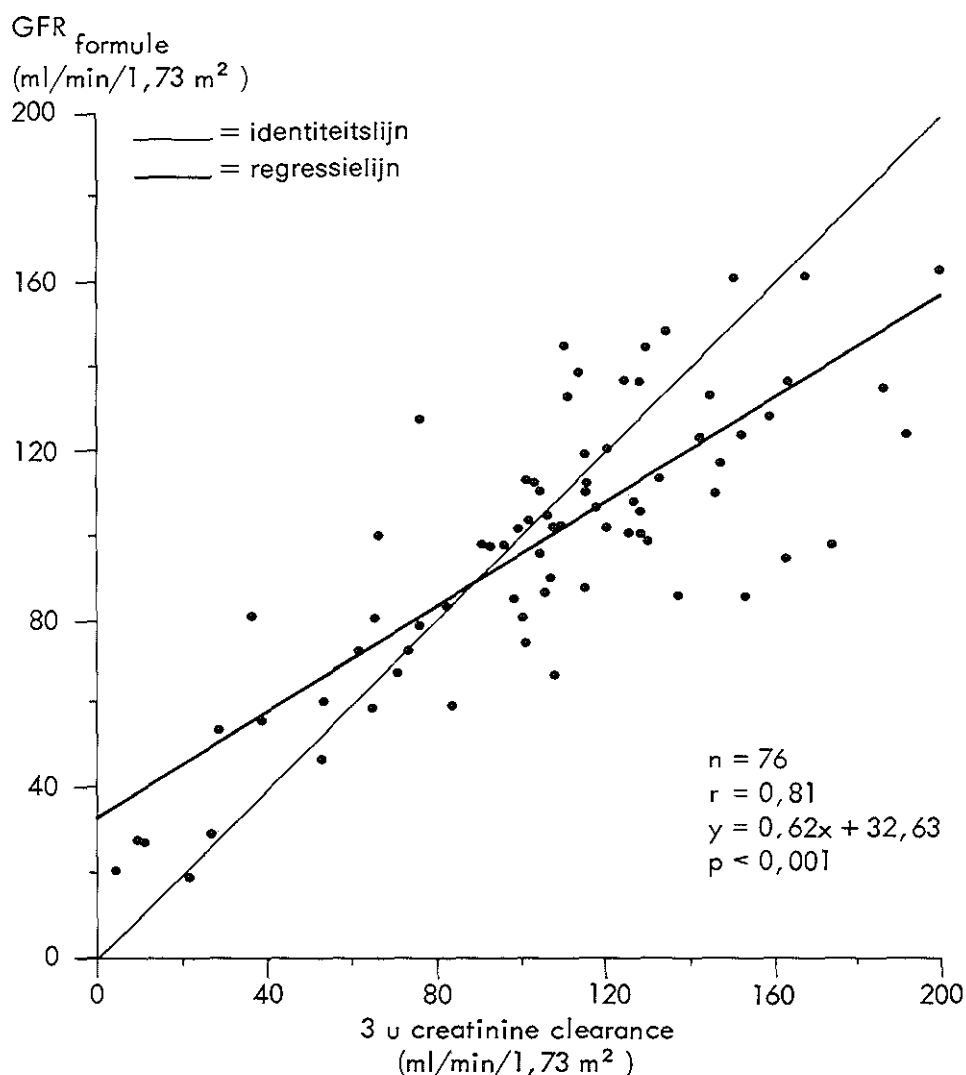
$$\text{GFR}/1,73 \text{ m}^2 = \frac{39,8 \times \text{lengte (cm.)}}{\text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

(Counahan, 1975, 1976; van Collenburg, 1978), in het vervolg te noemen GFR_{formule} *.

Bij 1 patiënt (no. 7) mislukte het urineverzamenen bij herhaling; bij 3 patiënten (no. 9, no. 31 en 41) vielen de uitkomsten van de creatinine clearances ongeloofwaardig hoog uit (>250, zelfs >500 ml./min./1,73 m²). Dit betekende, dat in 76 gevallen de correlatie tussen de uitkomsten van creatinine clearance en GFR_{formule} bekeken kon worden. Figuur 3 laat deze correlatie zien in de betreffende 76 gevallen (n = 76; r = 0,81; y = 0,62x + 32,63; p < 0,001). Wanneer van deze 76 gevallen werd nagegaan of de urineverzameling wel nauwkeurig geweest was, door gebruik te maken van de regel van Ghazali en Barratt (1974), dat de creatinine excretie binnen bepaalde grenzen hoort te liggen, dan bleek dit in 14 (18,5%) van de 76 gevallen niet het geval geweest te zijn.

* Alle creatininebepalingen in deze studie zijn "ware" creatininebepalingen geweest. Bij automatische bepalingen, waarbij ook niet-creatinine chromogenen bepaald worden, valt de serum creatininewaarde altijd hoger uit en mag gebruik gemaakt worden van de formule:

$$\text{GFR}/1,73 \text{ m}^2 = \frac{52,5 \times \text{lengte (cm.)}}{\text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})} \quad (\text{ml./min./1,73 m}^2)$$



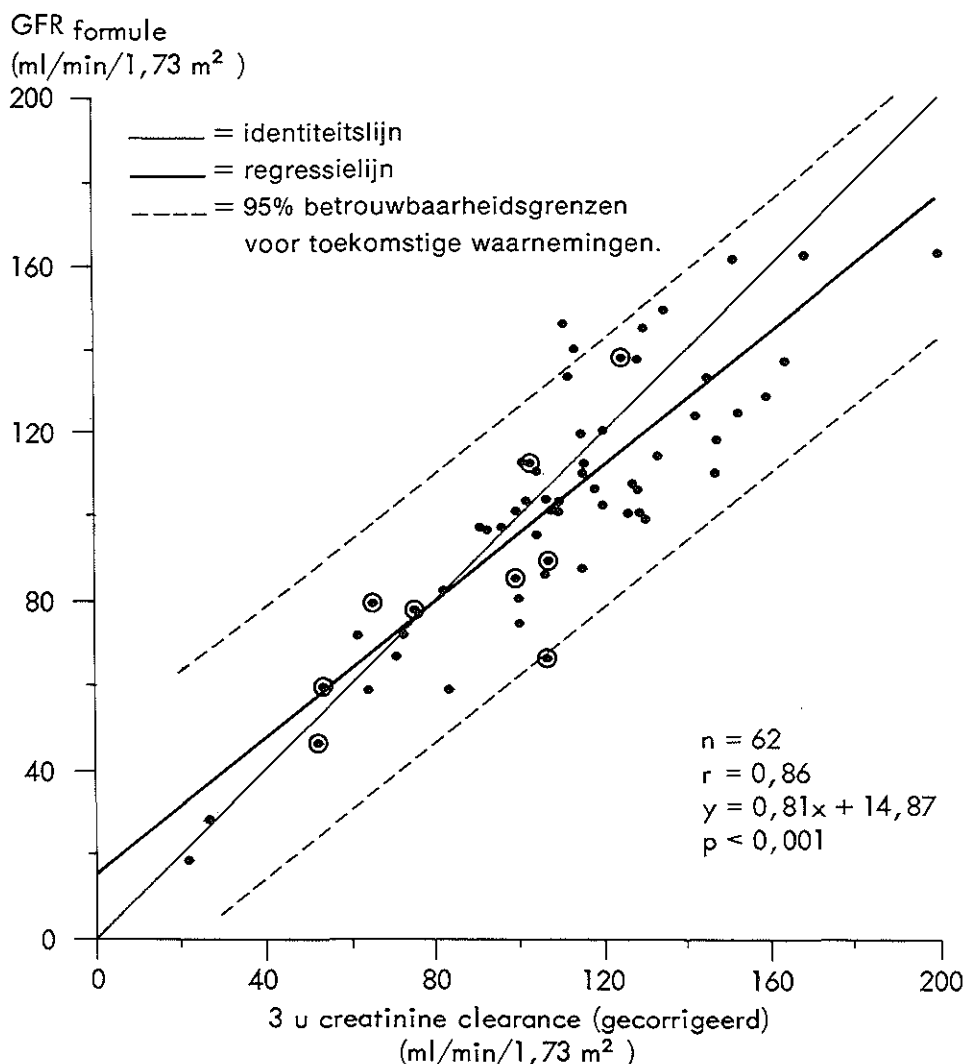
Figuur 3: Correlatie tussen GFR_{formule} en 3 uurs creatinine clearance (niet gecorrigeerd voor betrouwbare urine-opvang).

De betreffende regel van Ghazali en Barratt is de volgende:

$$\frac{U_c \times V}{\text{gewicht}} \quad (\text{mg./kg. lichaamsgewicht per dag}) =$$

$$= 15 + 0,5 \times \text{leeftijd (in jaren)} \pm 6 (= 2SD),$$

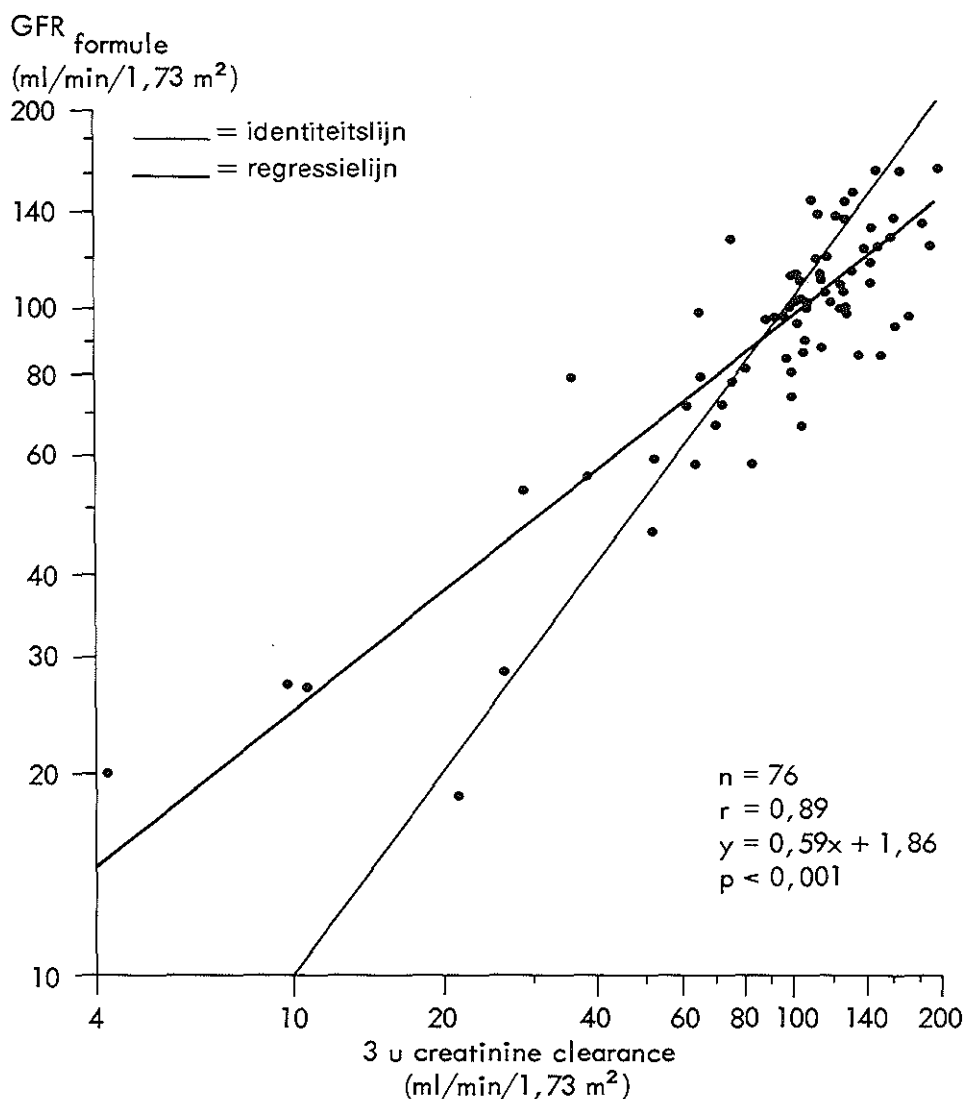
waarbij U_c = urineconcentratie voor creatinine (mg./ml.)
en V = urinevolume in 24 uur (ml.)



Figuur 4: Als figuur 3, maar gecorrigeerd voor betrouwbare urine-opvang; ⊙ = waarnemingen bij zuigelingen.

In de publicatie van Counahan (1976) werd deze regel ook gehanteerd; er bleken daarbij 26 (31%) van de 83 24 uren urineverzamelingen onnauwkeurig geweest te zijn.

Figuur 4 laat van de 62 gevallen, waarbij de urineverzameling wel nauwkeurig geweest was, de correlatie zien tussen de uitkomsten van de creatinine clearances en de GFR's_{formule} ($n = 62$; $r = 0,86$; $y = 0,81x + 14,87$; $p < 0,001$). In navolging van Counahan (1976) werden de gegevens ook nog eens dubbel-

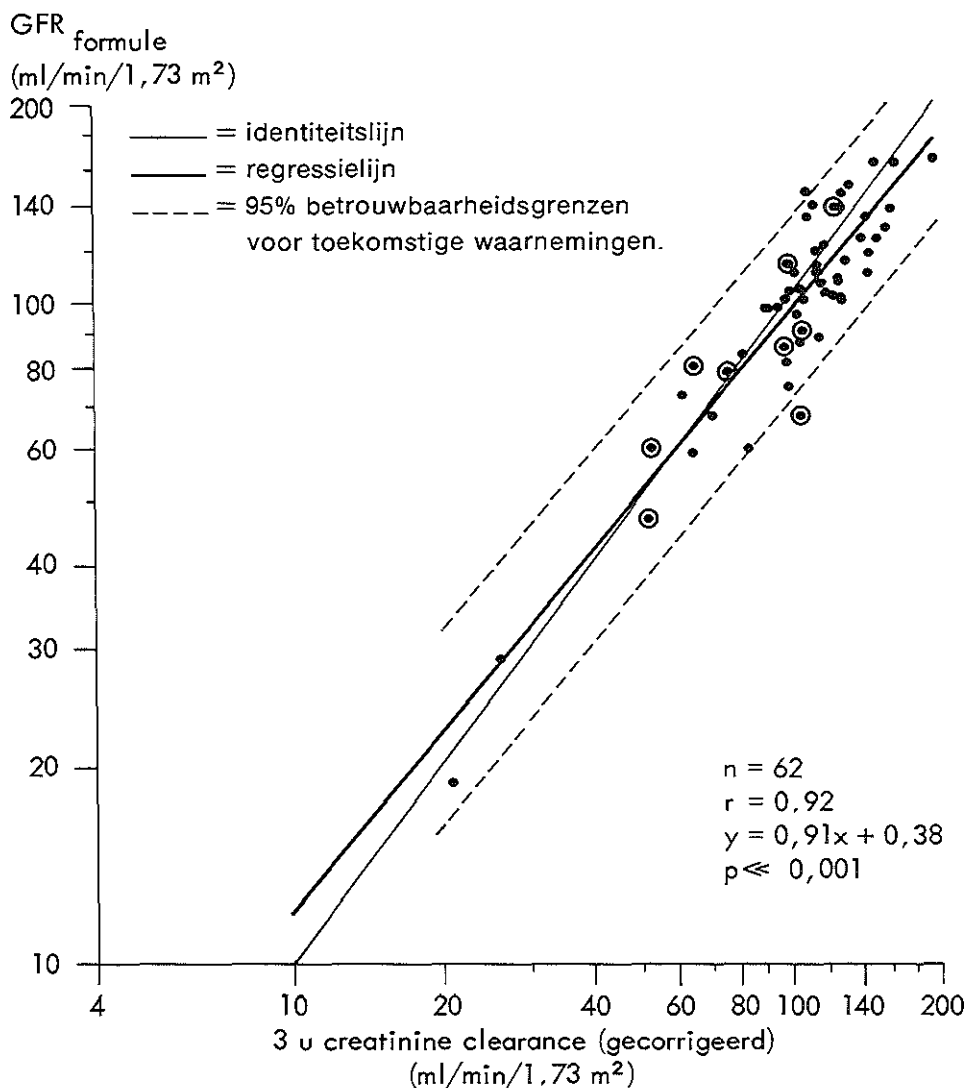


Figuur 5: Als figuur 3, maar logaritmisches uitgezet.

logaritmisches uitgezet om vooral in het gebied van de "normale nierfuncties" oogenschiijnlijk minder spreiding te krijgen.

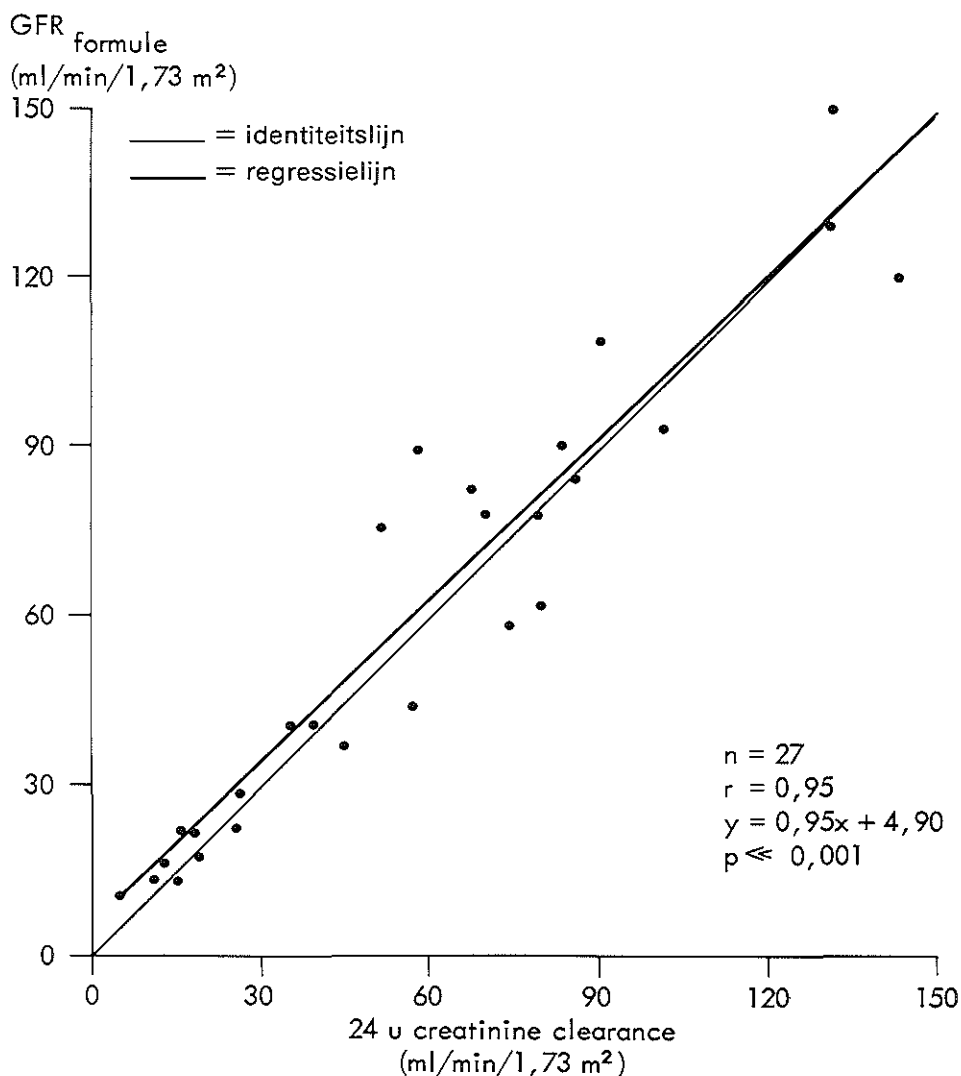
Figuur 5 laat dan hetzelfde zien als figuur 3, met als enig verschil de logaritmi-sche uitzetting ($n = 76$; $r = 0,89$; $y = 0,59x + 1,86$; $p < 0,001$).

Hetzelfde geldt voor figuur 6 met dezelfde 62 gevallen als in figuur 4 ($n = 62$; $r = 0,92$; $y = 0,91x + 0,38$; $p \ll 0,001$). Vooral deze figuur 6 laat een fraaie correlatie zien tussen de uitkomsten van de creatinine clearances (met betrouwbare urine-opvang) en die van de GFR's_{formule}.



Figuur 6: Als figuur 4, maar logaritmisch uitgezet; ⊙ = waarnemingen bij zuigelingen.

Schrijfster van dit proefschrift publiceerde eerder over de goede correlatie tussen de 24 uren creatinine clearance en GFR_{formule} (van Collenburg, 1978). Figuur 7 laat deze correlatie nog eens zien, bij n = 27 (r = 0,95; y = 0,95x + 4,90; p << 0,001). Ondanks het feit, dat de punten hier niet logaritmisch zijn uitgezet en ook geen correctie is toegepast op eventuele onbetrouwbare urineverzamelingen, is hier toch sprake van een fraaie correlatiecoëfficiënt. Hoewel figuur 7 in wezen vergelijkbaar moet zijn met figuur 3,



Figuur 7: Correlatie tussen GFR_{formule} en 24 uurs creatinine clearance (niet gecorrigeerd voor betrouwbare urine-opvang).

laat figuur 3 toch een aanzienlijk minder fraaie correlatiecoëfficiënt zien. Voor een deel wordt dit waarschijnlijk veroorzaakt door het feit, dat in figuur 7 veel meer gevallen van ernstige nierinsufficiëntie verwerkt zijn. De grootste spreiding van punten wordt nl. gezien in het gebied van de "normale nierfunctie", zoals zich het duidelijkst laat zien in figuur 3. Mogelijk komt dit, doordat een laboratoriumvariatie bij een lage serum creatiniewaarde (dus goede nierfunctie), een vele malen grotere spreiding in uitkomst van GFR of creatinine clearance geeft dan dezelfde absolute laboratoriumvariatie bij een

hogere serum creatinewaarde (gestoorde nierfunctie). Zo kan bijvoorbeeld een absolute laboratoriumvariatie van $10 \mu\text{mol/l}$ bij een kind met een lengte van 120 cm. en een serum creatinine van $40 \mu\text{mol/l}$ een 26 maal zo grote spreiding in GFR veroorzaken als dezelfde laboratoriumvariatie van $10 \mu\text{mol/l}$ bij een kind met eveneens een lengte van 120 cm., maar een serum creatinine van $200 \mu\text{mol/l}$. Er bestaat dus een goede reden om deze spreiding van punten in het normale nierfunctiegebied minder uitgesproken te laten lijken door de punten in de figuren logaritmisch uit te zetten (Counahan, 1976). Vanwege de opmerking van Szelid en Méhes (1977), dat de methode Counahan voor berekening van de GFR niet goed bruikbaar zou zijn voor zuigelingen, is nog speciaal gekeken naar de 10 uitkomsten van de berekeningen, die werden gedaan bij kinderen jonger dan 1 jaar. Slechts in 1 geval (10%) was er sprake van onnauwkeurige urineverzameling; van de overige 9 gevallen viel slechts 1 punt buiten de 95% betrouwbaarheidsgrenzen voor toekomstige waarnemingen (zie figuur 4 en 6 de omcirkelde punten).

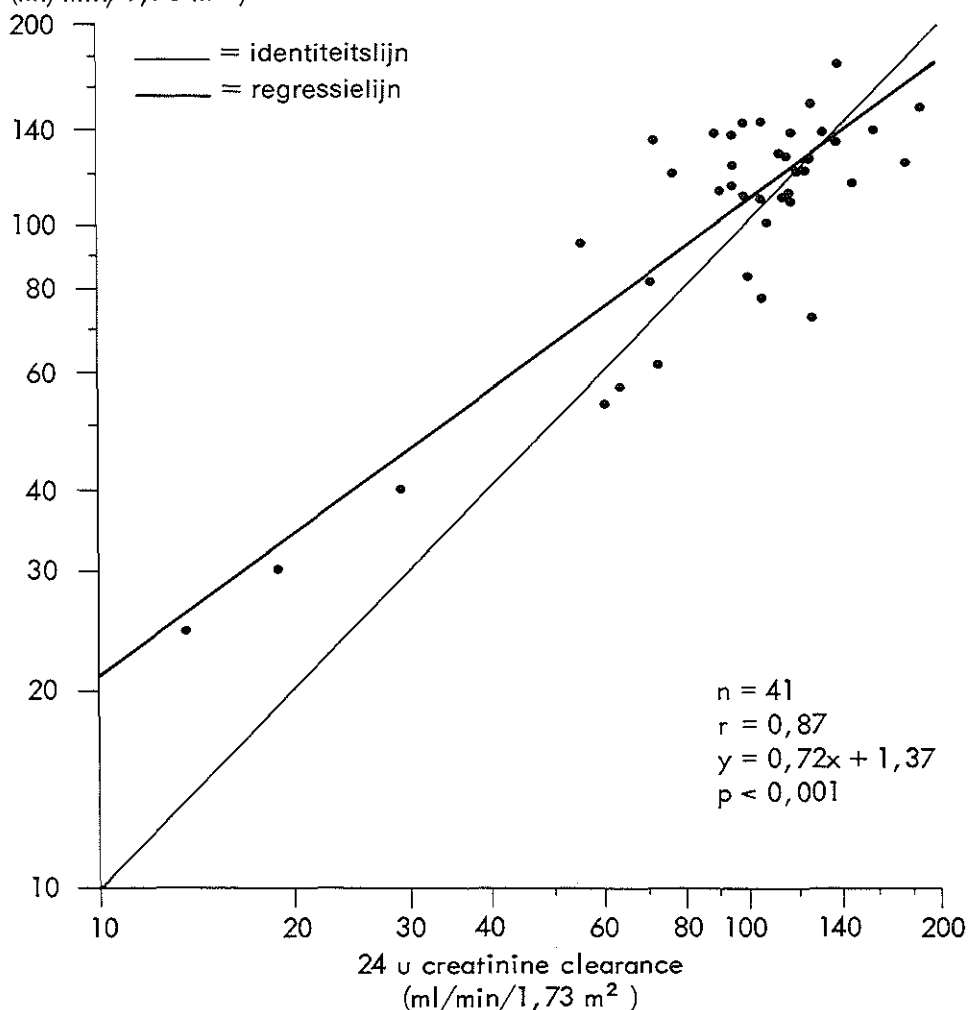
IV. 1.1 Conclusions.

Uit dit onderzoek blijkt nòg eens, hoe moeilijk het is urineporties bij kinderen te verzamelen. Immers 18 (22,5%) van de 80 clearance studies moesten als mislukt worden beschouwd. Vervolgens blijkt er een fraaie correlatie te bestaan tussen de uitkomsten van betrouwbare creatinine clearance studies en die van GFR's, berekend uit het serum creatinine en de lengte van kinderen. Het is daarom aan te bevelen om zowel voor routine nierfunctie-onderzoek, alsook voor follow-up onderzoek van de nierfunctie van individuele patiënten gebruik te maken van de GFR_{formule}-berekening. Hierbij moet wel worden aangetekend, dat bij sterk dystrofische kinderen de creatinineproductie is afgenomen, en dat in die gevallen derhalve de GFR_{formule} te hoog zou kunnen uitvallen. Tenslotte steunt het resultaat van deze studie niet de opvatting van Szelid en Méhes (1977), dat de betreffende GFR_{formule} methode niet bruikbaar zou zijn voor zuigelingen.

IV. 2 Bepaling GFR uit plasmaverdijningscurve na "single injection" van isotopen.

Bij 53 kinderen, in leeftijd variërend van 2 tot 14 jaar, werd de GFR bepaald uit de plasmaverdijningscurve, na injectie van J^{125} -iothalamaat; bij 19 van deze 53 kinderen werd naast J^{125} -iothalamaat ook Cr^{51} -EDTA (ethyleendiamine tetra-azijnzuur) geïnjecteerd. De GFR-berekening werd gedaan volgens het tweecompartimentenmodel van Sapirstein (1955) (blz. 34). De resultaten van deze "single injection" J^{125} -iothalamaat clearances kon-

s.i. J^{125} iothalamaat clearance (2 comp. analyse)
(ml/min/1,73 m²)

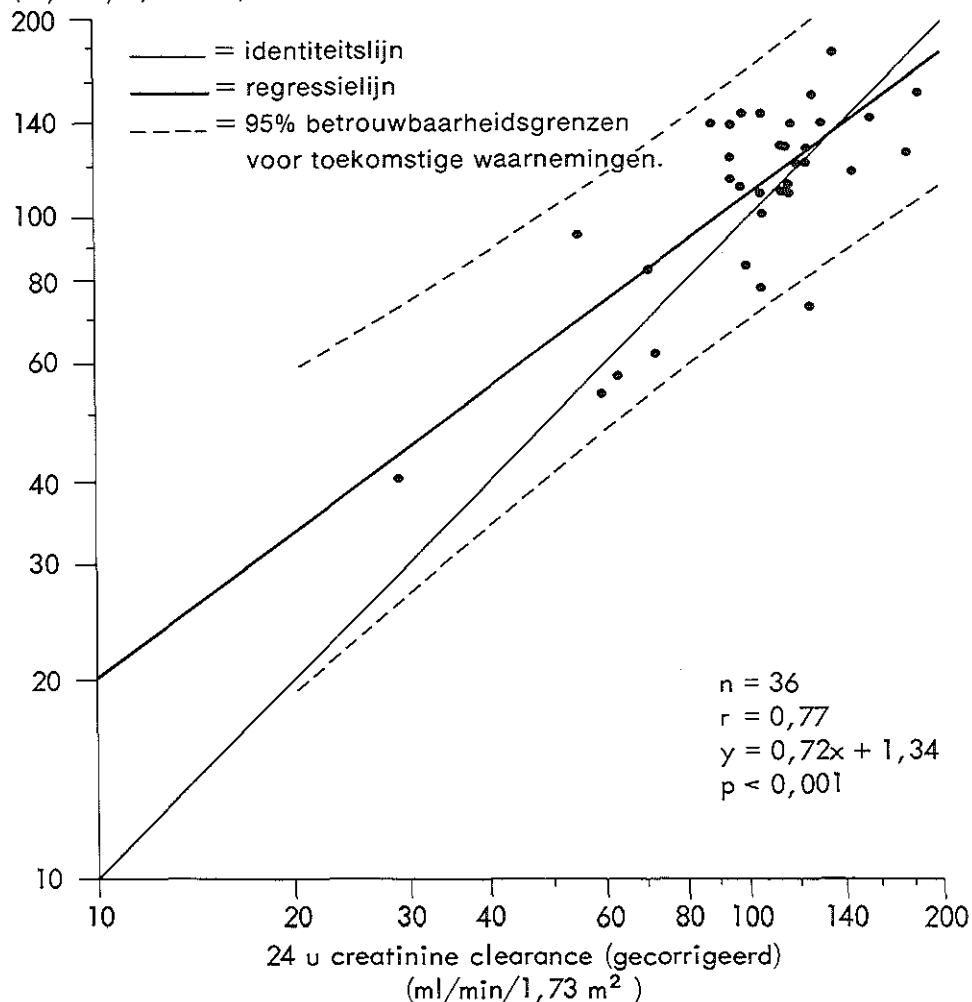


Figuur 8: Correlatie tussen "single injection" J^{125} -iothalamaat clearance en 24 uren creatinine clearance, logaritmisches uitgezet.

den in 41 gevallen vergeleken worden met de uitkomsten van 24 uren creatinine clearances. Figuur 8 laat het resultaat hiervan zien ($n = 41$; $r = 0,87$; $y = 0,72x + 1,37$; $p < 0,001$). De gegevens zijn, evenals in de figuren 5 en 6 dubbellogaritmisch uitgezet.

Figuur 9 laat hetzelfde zien met uitsluiting van de 5 gevallen (12%), waarbij de urine-opvang onnauwkeurig was volgens de regel van Ghazali en Barratt (zie blz. 44) ($n = 36$; $r = 0,77$; $y = 0,72x + 1,34$; $p < 0,001$). In dit geval lijkt er een minder fraaie correlatiecoëfficiënt te bestaan van 0,77 ten opzichte van

s.i. J^{125} iothalamaat clearance (2 comp. analyse)
(ml/min/1,73 m²)

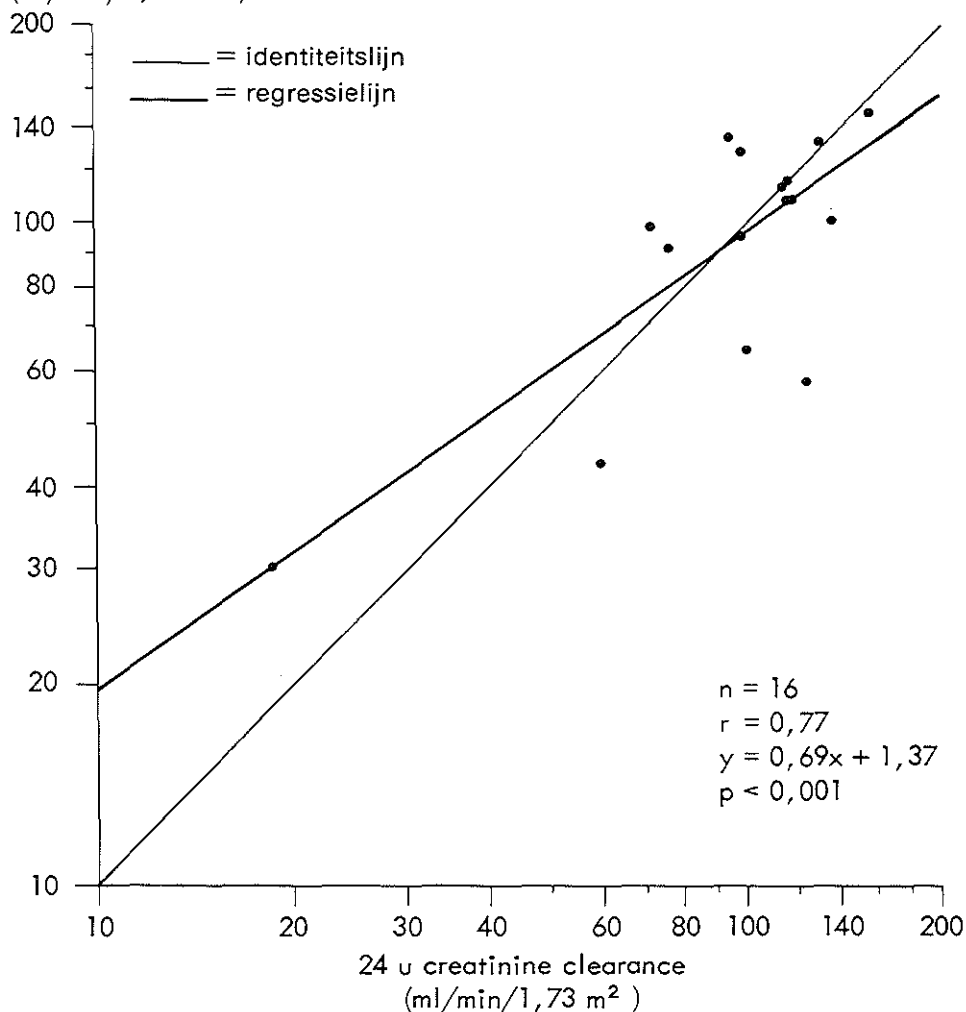


Figuur 9: Als figuur 8, maar gecorrigeerd voor betrouwbare urine-opvang.

0,87 in figuur 8. Reden hiervan is ongetwijfeld het feit, dat de 2 punten in het "lage functiegebied" van figuur 8 zijn weggefallen in figuur 9; deze punten leken voor figuur 8 bepalend voor de hoek van de regressielijn.

In 16 van de 19 uitgevoerde onderzoeken met Cr^{51} -EDTA was het resultaat te vergelijken met dat van 24 uren creatinine clearances. Figuur 10 laat het resultaat hiervan zien ($n = 16$; $r = 0,77$; $y = 0,69x + 1,37$; $p < 0,001$); figuur 11 doet weer hetzelfde, maar alleen met uitsluiten van 3 gevallen (19%) met onnauwkeurige urine-opvang ($n = 13$; $r = 0,61$; $y = 0,95x + 0,11$; $p < 0,05$). Ook

s.i. Cr^{51} EDTA clearance (2 comp. analyse)
(ml/min/1,73 m²)

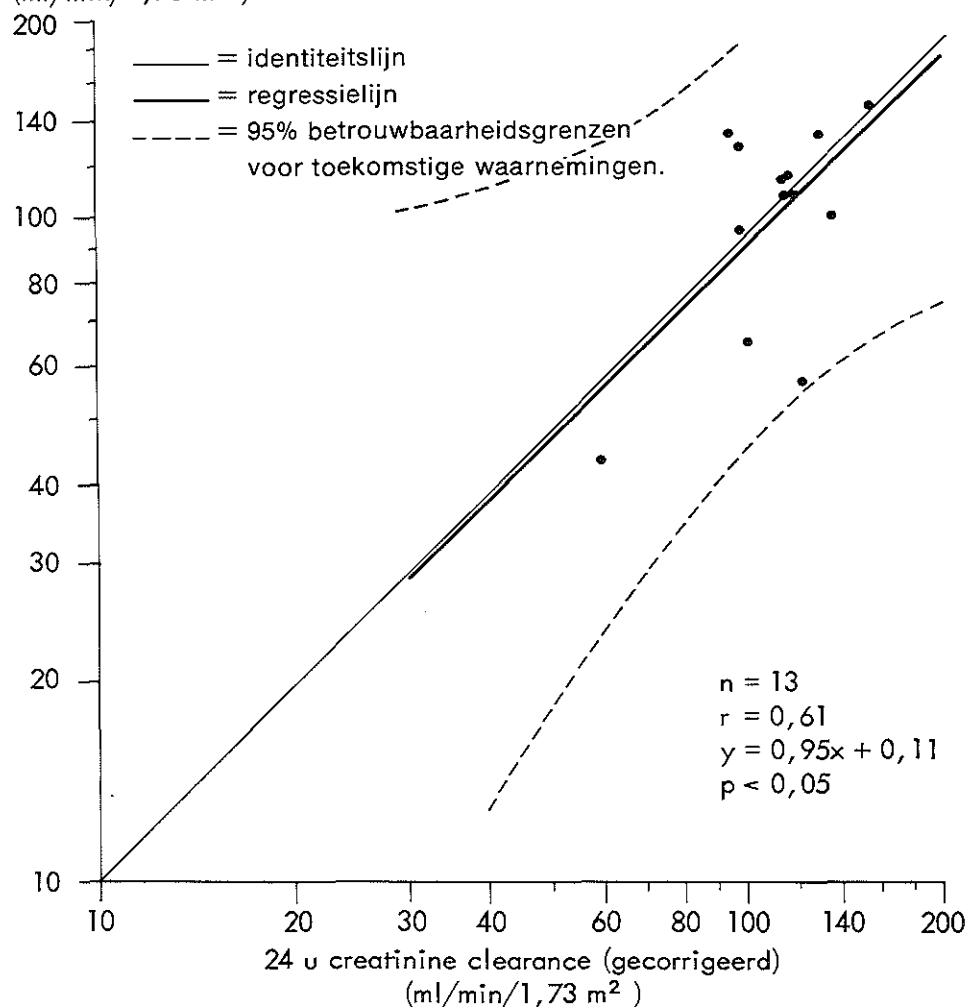


Figuur 10: Correlatie tussen "single injection" Cr^{51} -EDTA clearance en 24 uurs creatinine clearance, logaritmisch uitgezet.

hier wordt een schijnbaar minder goede correlatie gezien dan in figuur 10, eveneens vermoedelijk wegens het wegvallen van 1 punt in het "lage functiegebied".

In 19 gevallen konden de resultaten van J^{125} -iothalamaat en Cr^{51} -EDTA onderling vergeleken worden. Figuur 12 laat het resultaat hiervan zien met een fraaie correlatiecoëfficiënt van 0,97 (n = 19; y = 0,95x + 0,37; p < 0,001). Hieruit kan in ieder geval geconcludeerd worden, dat de stoffen J^{125} -iothalamaat en Cr^{51} -EDTA eenzelfde soort eigenschap bezitten. Oester e.a. (1969)

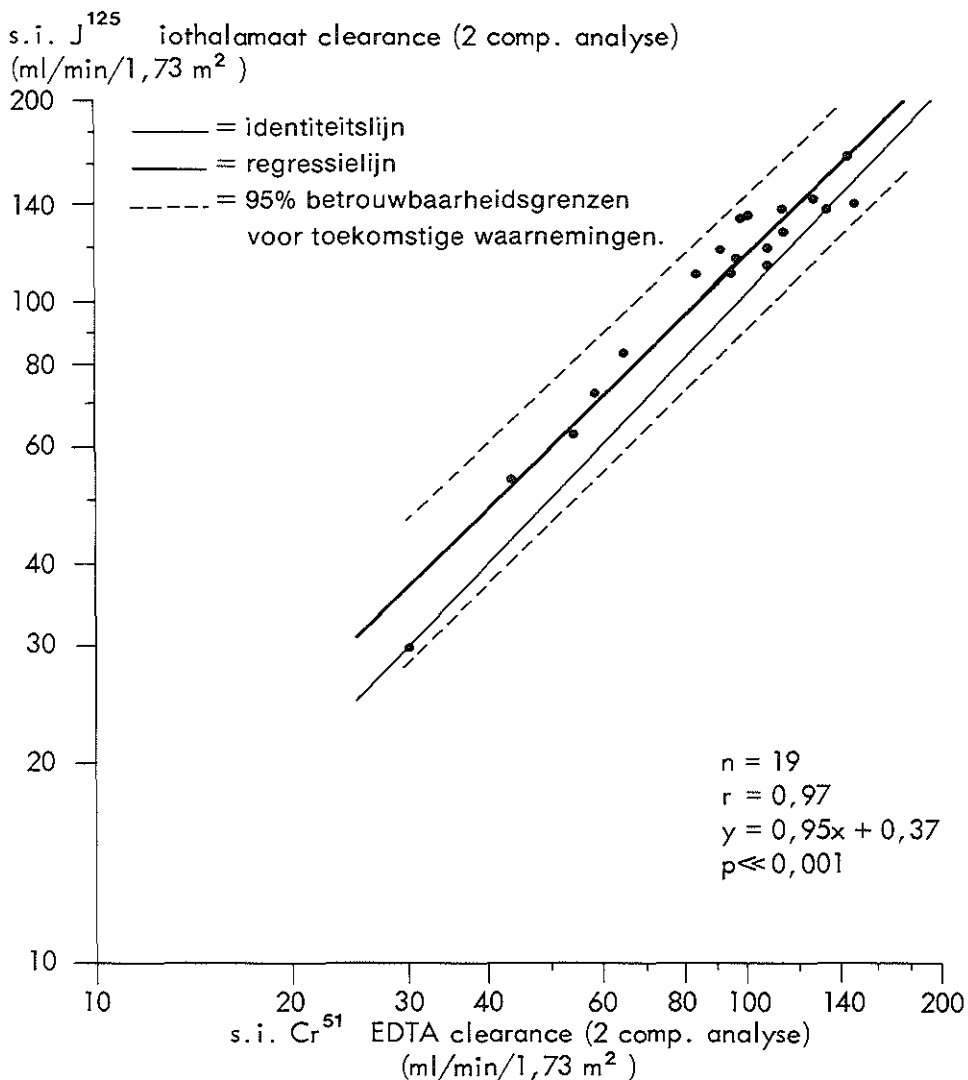
s.i. Cr⁵¹ EDTA clearance (2 comp. analyse)
(ml/min/1,73 m²)



Figuur 11: Als figuur 10, maar gecorrigeerd voor betrouwbare urine-opvang.

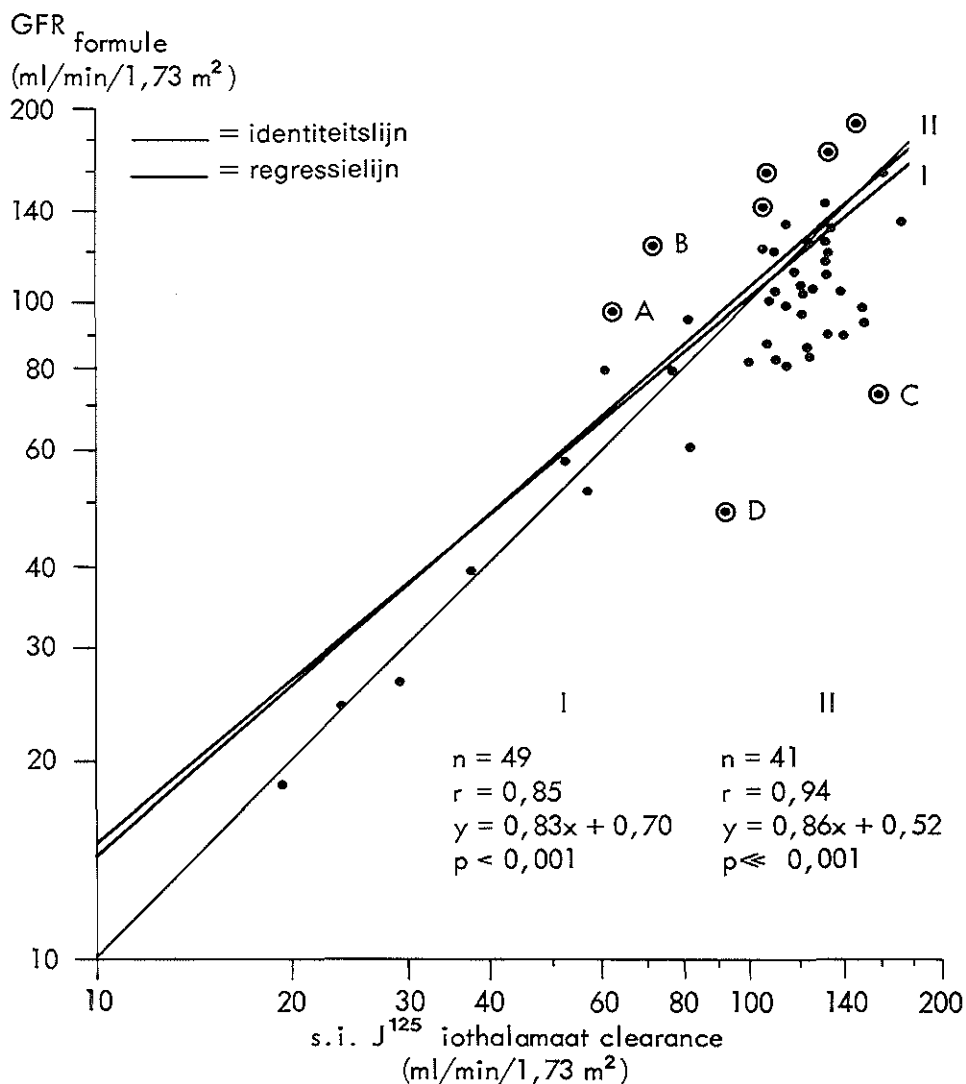
vonden een correlatiecoëfficiënt van 0,99 tussen de J¹²⁵-iothalamaat clearance en de inuline clearance. Chantler e.a. (1969) vonden een correlatiecoëfficiënt van 0,956 tussen de Cr⁵¹-EDTA clearance en de inuline clearance. In beide studies werd gebruik gemaakt van continue infusietechnieken, om tijdens het onderzoek constante plasmaspiegels te houden.

Ook wat betreft stralenbelasting verschillen de isotopen J¹²⁵ en Cr⁵¹ weinig; beide isotopen geven in het hier beschreven onderzoek een stralingsdosis, die vele malen lager ligt dan die van een röntgenonderzoek van de nieren en/of



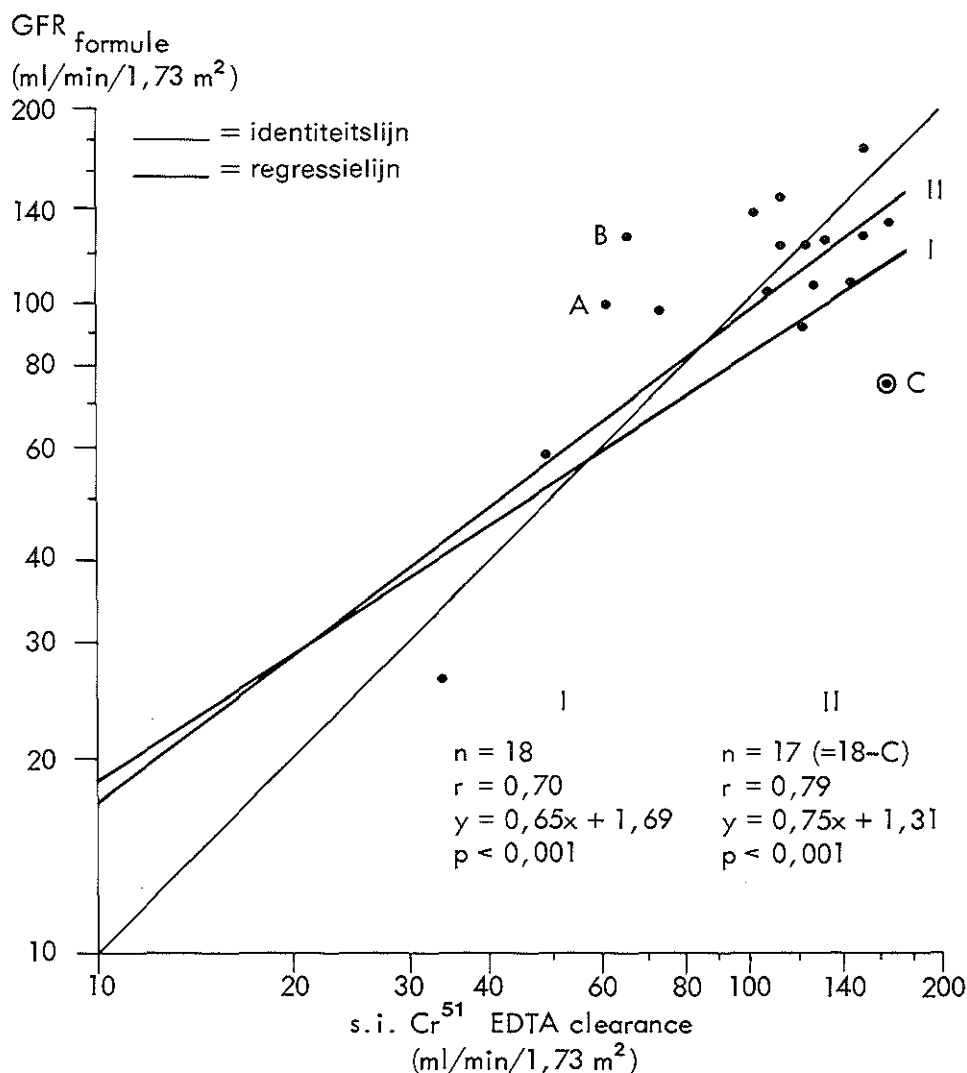
Figuur 12: Correlatie tussen "single injection" J^{125} -iothalamaat clearance en "single injection" Cr^{51} -EDTA clearance.

urinewegen, zelfs ook lager dan de dosis van een eenvoudige thoraxfoto. Zoehout (1974) beschreef in haar proefschrift de stralingsdosis van de door haar gebruikte doseringen J^{125} -iothalamaat in verschillende leeftijdsgroepen; zij vergeleek daarbij de stralingsdoses van J^{125} -iothalamaat voor de ovaria, die varieerden met de leeftijd van 0,0410 tot 0,0902 mrad met die van 1 röntgenfoto van een IVP voor eveneens de ovaria, welke 50 mrad bedroeg. Hieruit volgt de zeer geringe stralenbelasting van J^{125} -iothalamaat voor de ovaria. In de eigen studie werd, zoals al eerder is beschreven (blz. 35), de door



Figuur 13: Correlatie tussen GFR_{formule} en "single injection" J¹²⁵-iothalamate clearance.

Zoethout gebruikte dosis van J¹²⁵-iothalamate overgenomen. Hierbij moet wel worden aangetekend, dat het eigen onderzoek niet met continue blaasdrainage met katheter gebeurde, zodat de stralingsdosis hierbij iets hoger kan zijn door langer verblijf van het isotoop in de blaas. Donath (1971) beschreef de stralingsdosis voor Cr⁵¹-EDTA in de dosering van 100 μ Ci/m², welke dosering in de eigen studie werd overgenomen. Hij kwam hierbij tot een totale lichaamsdosis van <10 mrad bij normale nierfunctie; tot <60 mrad bij een GFR van maar 10 ml./min./1,73 m²; dit zou een geringere stralingsdosis zijn



Figuur 14: Correlatie tussen GFR_{formule} en "single injection" Cr⁵¹-EDTA clearance.

dan die van een thoraxfoto, ook een geringere dosis dan die, welke wordt opgelopen tijdens een verblijf van 3 weken in het hooggebergte.

Hoewel op grond van de inuline-achtige eigenschap alsook op grond van stralenbelasting geen duidelijke voorkeur bestaat voor J¹²⁵-iothalamaat of Cr⁵¹-EDTA, ziet Chantler (1969, 1973) toch een duidelijk voordeel in Cr⁵¹-EDTA. Bij gebruikmaking van J¹²⁵-iothalamaat moet immers tevoren de schildklier van de patiënt geblokkeerd worden met een jodiumpreparaat, om eventuele opname van radioactief jodium door de schildklier te voorkomen.

Deze zo belangrijke stap zou in een drukke klinische praktijk volgens Chantler gemakkelijk kunnen worden vergeten. Dit geldt uiteraard niet voor $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$. Voordelen van $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ noemt Chantler verder het snel geëquilibreerd zijn binnen zijn distributievolume, het niet binnentreden in erythrocyten en zijn zeer geringe eiwitbinding; het is verder stabiel en wordt vrijwel niet gemetaboliseerd in vivo, en tenslotte wordt het bijna volledig door de nier uitgescheiden.

In dit onderzoek valt de correlatie tussen de resultaten van de "single injection" clearance en die van de 24 uren creatinine clearance tegen; met $\text{J}^{125}\text{-iothalamaat}$ werd een correlatiecoëfficiënt verkregen van 0,77 (figuur 9); met $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ van slechts 0,61 (figuur 11). Ligt dit nu aan een onjuiste onderzoek- en/of berekeningstechniek van de "single injection"-procedure, of aan de onnauwkeurigheid van de creatinine clearance, of misschien aan een combinatie van factoren? Geprobeerd is hier antwoord op te geven door te kijken naar de correlatie tussen de resultaten van $\text{J}^{125}\text{-iothalamaat}$ "single injection" clearance en die van $\text{GFR}_{\text{formule}}$; evenzo naar die van $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ "single injection" clearance en $\text{GFR}_{\text{formule}}$.

Figuur 13 laat eerst het resultaat zien voor $\text{J}^{125}\text{-iothalamaat}$ ($n = 49$; $r = 0,85$; $y = 0,83x + 0,70$; $p < 0,001$). De 8 omcirkelde punten in de figuur werden door de computer als belangrijke "uitschieters" gezien. Wanneer deze punten niet zouden worden meegerekend, zou de correlatie er als volgt uitzien: $n = 41$; $r = 0,94$; $y = 0,86x + 0,52$; $p \leq 0,001$. Figuur 14 laat vervolgens het resultaat zien voor $\text{Cr}^{51}\text{-EDTA}$ ($n = 18$; $r = 0,70$; $y = 0,65x + 1,69$; $p < 0,001$). Door de computer werd hier maar 1 punt als "uitschieter" gezien; zonder dit (omcirkelde) punt zou de correlatie er dan als volgt uitzien: $n = 17$; $r = 0,79$; $y = 0,75x + 1,31$; $p < 0,001$. In figuur 13 liggen 4 van de 8 omcirkelde punten in feite in het "normale functiegebied"; deze punten behoeven geen nadere discussie; de punten A, B, C en D, behorende bij de patiënten A, B, C en D echter wel. In figuur 14 zijn de punten van patiënten A, B en C eveneens met A, B en C aangegeven; hierbij valt op, dat punt C eveneens een "uitschieter" is, terwijl de punten A en B ook geen fraaie punten in de figuur zijn.

Patiënt A was een meisje van 7 7/12 jaar met een gewicht van 23,3 kg. en een lengte van 127,5 cm. (lengte op P_{50} ; gewicht/lengte $> P_{10}$); haar serum creatinine bedroeg $51 \mu\text{mol/l}$, een 24 uren creatinine clearance was niet te berekenen (geen urine op te vangen wegens ureterosigmoïdeostomie); haar $\text{GFR}_{\text{formule}}$ was $99,5 \text{ ml./min./1,73 m}^2$; haar "single injection" $\text{J}^{125}\text{-iothalamaat}$ clearance bedroeg

72,4 ml./min./1,73 m²; de "single injection" Cr⁵¹-EDTA clearance was 54,1 ml./min./1,73 m².

Patiënt B was een jongen van 4 6/12 jaar met een gewicht van 16 kg. en een lengte van 104,5 cm. (lengte op P₂₅; gewicht/lengte iets > P₁₀); zijn serum creatinine was 33 µmol/l; zijn 24 uren creatinine clearance was 125 ml./min./1,73 m²; zijn GFR_{formule} was 126,1 ml./min./1,73 m²; zijn "single injection" J¹²⁵-iothalamaat clearance bedroeg 72,4 ml./min./1,73 m²; die voor Cr⁵¹-EDTA was 58,3 ml./min./1,73 m².

Patiënt C was een jongen van eveneens 4 6/12 jaar, met een gewicht van 18,2 kg. en een lengte van 105 cm. (lengte op P₂₅; gewicht/lengte > P₅₀); zijn serum creatinine was 56 µmol/l; zijn 24 uren creatinine clearance was mislukt; zijn GFR_{formule} bedroeg 74,6 ml./min./1,73 m²; zijn "single injection" J¹²⁵-iothalamaat clearance bedroeg 164,9 ml./min./1,73 m²; die voor Cr⁵¹-EDTA was 144,2 ml./min./1,73 m².

Patiënt D was een jongen van 3 10/12 jaar met een gewicht van 15 kg. en een lengte van 101 cm. (lengte op P₂₅; gewicht naar lengte > P₁₀); zijn serum creatinine was 82 µmol/l; de 24 uren creatinine clearance bedroeg 55 ml./min./1,73 m²; zijn GFR_{formule} was 49,0 ml./min./1,73 m²; zijn "single injection" J¹²⁵-iothalamaat clearance bedroeg 93,5 ml./min./1,73 m².

Geen van deze 4 patiënten was dystrofisch; dit betekent, dat er in geen van de 4 gevallen sprake kon zijn van een schijnbaar te hoge GFR_{formule} door lage creatinineproductie. Bij patiënt A was er sprake van een normaal serum creatinine voor de leeftijd; volgens Donckerwolcke e.a. (1970) is de normale spreiding voor meisjes van 7 jaar van 23,9 tot 60,2 µmol/l met een gemiddelde van 38,9 µmol/l. Dit betekent dat de "ware" GFR veel meer in de buurt van GFR_{formule} (99,5 ml./min./1,73 m²) zal hebben gelegen dan in de buurt van de aanzienlijk lagere uitkomst van 62,7 ml./min./1,73 m² van de "single injection" J¹²⁵-iothalamaat clearance of die van 54,1 ml./min./1,73 m² van de "single injection" Cr⁵¹-EDTA clearance. Voor patiënt B geldt precies hetzelfde. Volgens Donckerwolcke e.a. (1970) is de normale spreiding van serum creatinine voor jongens van 4 jaar van 20,4 tot 40,7 µmol/l met een gemiddelde van 32,0 µmol/l. De waarde van 33 µmol/l past dus bij een volkomen normale nierfunctie en niet bij een gestoorde functie, welke wordt gesuggereerd door een "single injection" J¹²⁵-iothalamaat clearance van 72,4 ml./min./1,73 m² of door een "single injection" Cr⁵¹-EDTA clearance van slechts 58,3 ml./min./1,73 m². Bij patiënt C hebben we daarentegen te maken

met een licht verhoogde serum creatiniewaarde voor de leeftijd en een daarbij juist niet passende "single injection" J^{125} -iothalamaat clearance van 164,9 en een "single injection" Cr^{51} -EDTA clearance van 144,2 ml./min./1,73 m²; de "ware" GFR zal ook hier meer in de buurt van de GFR_{formule} hebben gelegen. Bij patiënt D hebben we eveneens te maken met een verhoogde serum creatiniewaarde voor de leeftijd; een waarde van 82 $\mu\text{mol/l}$ ligt duidelijk boven de boven beschreven normale spreiding voor een jongen van (in dit geval bijna) 4 jaar. Ook hier zal de "ware" GFR meer in de buurt van de GFR_{formule} hebben gelegen.

Dit alles betekent, dat in geval van de Cr^{51} -EDTA clearances minstens in 3 (16,5%) van de 18 gevallen andere fouten in het spel geweest moeten zijn dan fouten in verzameling van urine en/of berekening van de creatinine clearance; voor de J^{125} -iothalamaat clearances geldt dit voor minstens 4 (8,2%) van de 49 gevallen. Bij de "single injection" clearance methode, waarbij voor de berekening gebruik gemaakt wordt van de 2 compartimentenanalyse volgens Sapirstein (1955), zijn in principe tal van fouten mogelijk, zoals bijvoorbeeld:

- fouten bij het maken van de zgn. standaardoplossing,
- fouten bij het nemen van de bloedmonsters,
- fouten bij het meten van de radioactiviteit in standaardoplossing en in diverse bloedmonsters,
- fouten in het uitzetten van de verschillende punten in de grafiek (figuur 99),
- fouten bij het trekken van de rechte lijn door de 3 à 4 laatste punten van de curve,
- diverse berekeningsfouten.

De hoeveelheid fouten zou mogelijk kunnen worden beperkt door onderzoek methode respectievelijk berekening iets te vereenvoudigen. Chantler (1973 en 1975) doet dit ook met zijn eencompartimentenanalyse (enkelvoudige exponentiële analyse); hierbij worden wel het distributievolume en derhalve ook de GFR overschat, zodat bij deze methode gebruik gemaakt moet worden van de correctiefactor 0,77. Chantler vond een fraaie correlatie tussen deze methode en de dubbele exponentiële analyse methode, alsook tussen deze methode en de inuline clearance methode. Bij de enkelvoudige exponentiële analyse methode kan worden volstaan met het afnemen van maar 2 of 3 bloedmonsters, tussen 90 en 240 minuten na injectie.

IV. 2.1 Conclusies.

Zowel J^{125} -iothalamaat als Cr^{51} -EDTA zijn isotopen, die goed bruikbaar zijn

om de GFR bij kinderen te bepalen; de voorkeur gaat echter uit naar Cr^{51} -EDTA vanwege het achterwege kunnen laten van schildklierblokkade. Uit eigen ervaring kan gezegd worden, dat de "single injection" Cr^{51} -EDTA clearance bij kinderen, berekend volgens de dubbele exponentiële analyse methode (tweecompartimentenmodel) een betrouwbare maat is voor de GFR, mits zeer zorgvuldig en met ervaren handen gewerkt wordt en eveneens zorgvuldig gerekend wordt. Het is de ervaring van anderen, dat, eveneens bij kinderen, hetzelfde geldt voor de "single injection" Cr^{51} -EDTA clearance, berekend volgens de enkelvoudige exponentiële analyse methode (eencompartimentenmodel).

IV. 3 Nierscanningonderzoek met behulp van $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA ter bepaling van functie (GFR) en grootte van elke nier afzonderlijk.

In het vorige hoofdstuk (III. 3) werd het protocol beschreven van het nierscanningonderzoek met behulp van $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA (blz. 39). Ook werd vermeld, dat totaal 51 kinderen (tabel 16, blz. 158) in deze studie werden opgenomen en dat bij hen in totaal 83 keer een $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA nierscan werd gemaakt (blz. 36). Van de 51 kinderen waren 23 van het vrouwelijk en 28 van het mannelijk geslacht. Hun leeftijden varieerden van 5 maanden tot 15 jaar. Zeven (13,5%) van de 51 patiënten waren jonger dan 1 jaar; van deze 7 waren 4 van het vrouwelijk (no. 3, 8, 28 en 30) en 3 van het mannelijk geslacht (no. 10, 13, 16).

IV. 3.1 Voorbeeld en beschrijving van een normale $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA nierscan; vergelijking met IVP.

Foto 6 laat een normale, en technisch ook fraai uitgevoerde $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA nierscan (in het vervolg DTPA scan te noemen) zien; foto 7 is een 15 min. IVP opname van dezelfde patiënt (no. 26).

Zoals in hoofdstuk III. 3 (blz. 39) werd beschreven, werd bij het vervaardigen van de DTPA scan gedurende de eerste 2 minuten na injectie van het isotoop per 30 seconden de radioactiviteit door de gamma-camera geregistreerd (bovenste 4 plaatjes op foto 6); vanaf 2 minuten werd op vaste tijden (bij 2, 5, 10, 15, 20, 25 en 30 min. na injectie) gedurende een bepaalde tijd x (= de tijd, die voor de gamma-camera nodig was om bij 2 min. totaal 200.000 counts te tellen) de radioactiviteit door de gamma-camera geregistreerd (plaatje 5 t/m 11 op foto 6); in geval de blaas niet in het gezichtsveld van de gamma-camera lag, werd na het maken van het 30 min. plaatje de patiënt iets opgeschoven, zodat gedurende dezelfde tijd x de radioactiviteit boven de blaas geregistreerd kon worden (plaatje 12 op foto 6).

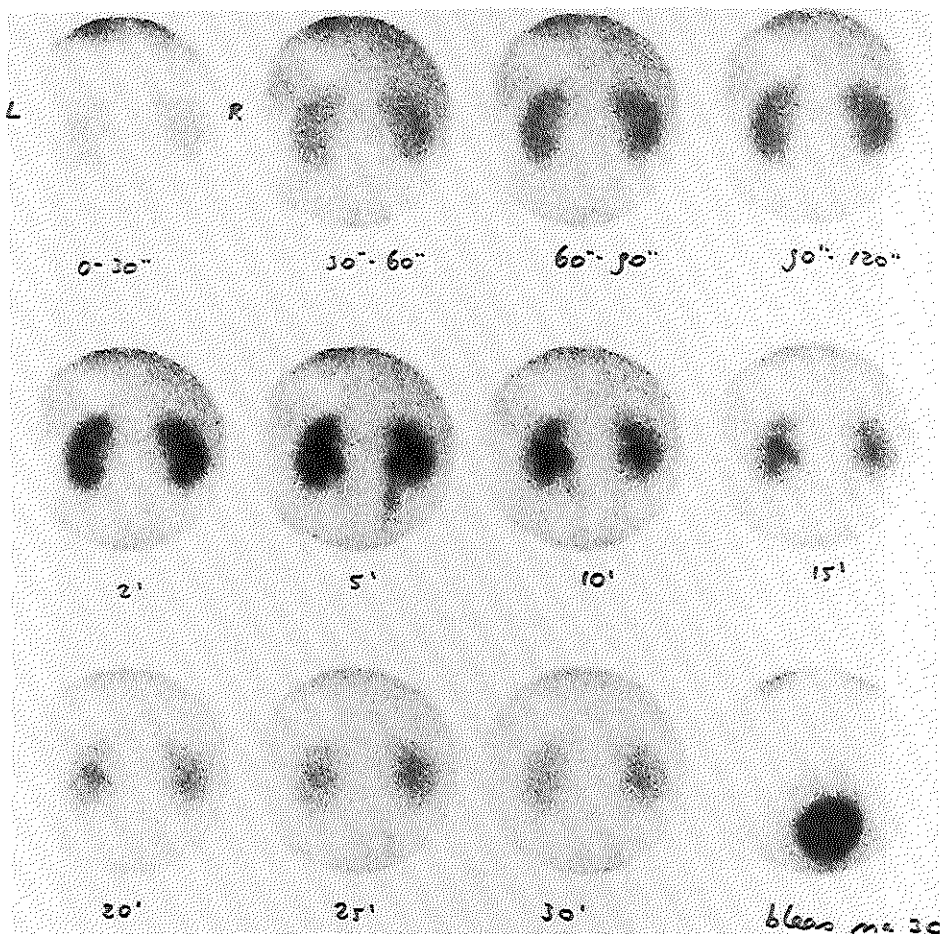


Foto 6: Voorbeeld van een normale, technisch goed uitgevoerde, DTPA scan van patiënt 26.

Welke fases zijn er nu te onderscheiden in een dergelijke DTPA scan? Allereerst de vasculaire fase, ook wel perfusie fase genoemd (O'Reilly, 1979), direct na injectie; het duidelijkst zal deze fase te beoordelen zijn in het eerste plaatje van 0-30 sec.; vaak wordt in deze fase het verloop van de aorta gezien (niet in het huidige voorbeeld, wel duidelijk op foto 13), en vrijwel altijd de perfusie van de nier(en). Doordat de stof DTPA vrijwel volledig door de glomerulus gefiltreerd wordt, zal de vasculaire fase al snel overgaan in de glomerulaire fase, door sommige auteurs ook wel parenchym fase genoemd (O'Reilly, 1979). Het tijdstip, respectievelijk de tijdsperiode van overgang van vasculaire in glomerulaire fase is uiteraard afhankelijk van de nierfunctie, en zal in de meeste gevallen binnen de eerste minuut na injectie liggen. Deze glomerulaire fase loopt zeker door tot en met de 2e minuut na injectie,

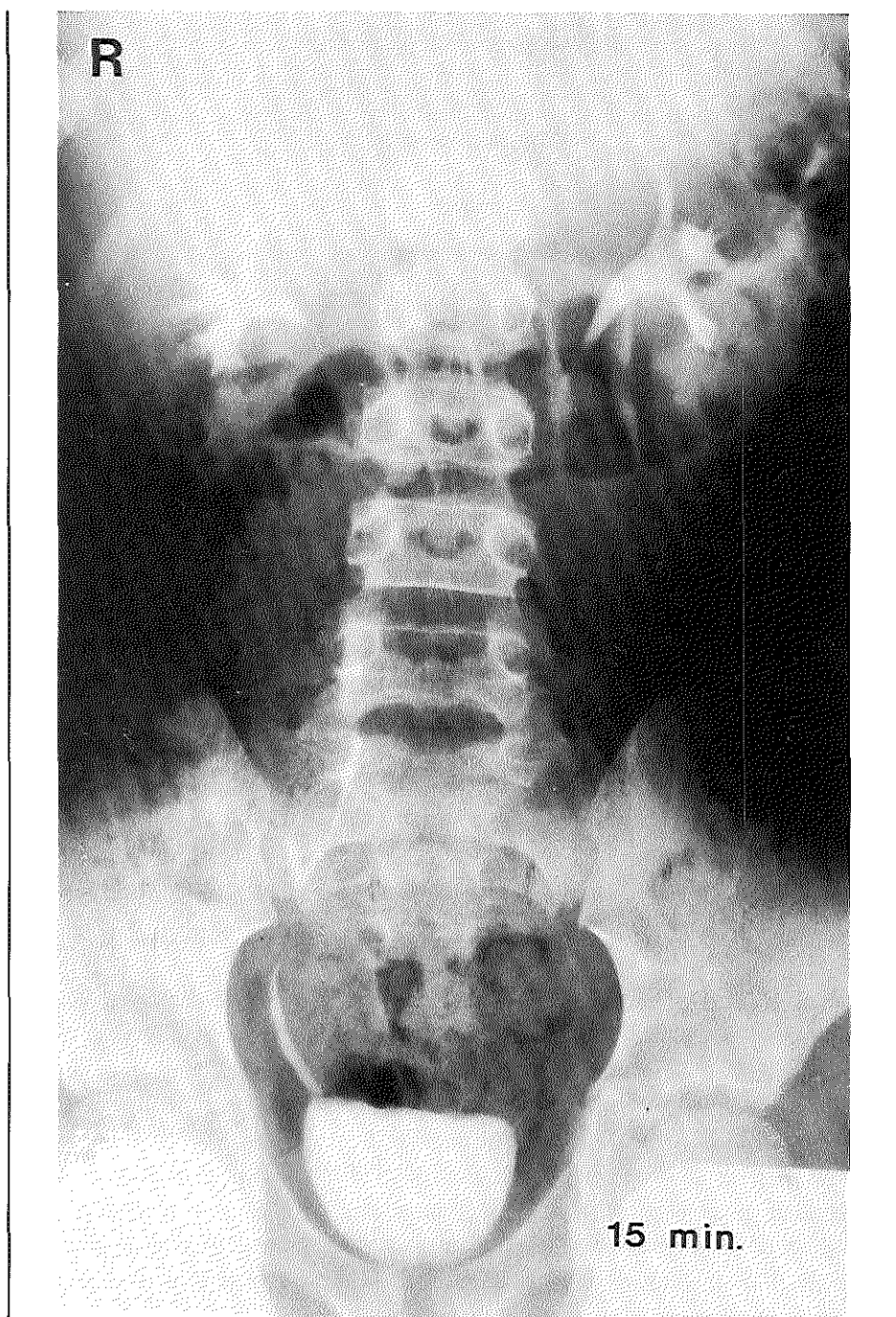


Foto 7: 15 Min. opname van IVP van patiënt 26.

volgens Piepsz zelfs tot en met de 3e minuut (Piepsz e.a., 1977). Piepsz baseert deze gegevens op deconvolutie analyse studies van o.a. Diffey (1976). Na de glomerulaire fase volgt de uitscheidingsfase; de radioactiviteit wordt zichtbaar in het gebied van het pyelum; meestal is dit, in ieder geval bij normale nierfunctie, op het 6e plaatje van de scan (vanaf 5 min.) De uitscheidingsfase gaat weer vanzelf over in de afvloedsfase; de activiteit wordt dan zichtbaar in ureteren (zie plaatje 6 en 7 op foto 6) en tenslotte ook in de blaas (zie plaatje 12 op foto 6). In de serie plaatjes van foto 6 is heel duidelijk te zien, dat in de eerste minuten van het onderzoek de activiteit in de nieren toeneemt (tot plaatje 5 op foto 6), en dat tenslotte door uitscheiding en afvloed deze activiteit in de nieren weer vermindert. Dit is uiteraard een weergave van de functie van de nieren in de tijd. Deze functie zou weer kunnen worden opgesplitst in glomerulaire functie (te bestuderen in de eerste 2 minuten na injectie) en uitscheiding c.q. afvloedsfunctie (vooral te bestuderen in de latere fases van het scanningonderzoek).

Behalve over functie kan dit onderzoek ook informatie geven over het aantal nieren, eventuele dubbele systemen, en ook wel over de grootte van de nier(en) (zie blz. 41, hoofdstuk III. 3). Mits in de eerste minuut na injectie een reeks van 1-seconde-opnames wordt gemaakt en eventueel ook op de computerband wordt vastgelegd, zouden ook gebieden van abnormale flow (tumoren, ontstekingsgebieden), avasculaire gebieden (infarcten, abcessen, cysten) of vaatanomalieën (aneurysmata, getransplanteerde nieren) goed kunnen worden bestudeerd (O'Reilly, 1979).

Kortom, met dit DTPA scanningonderzoek kunnen zowel vasculaire, functionele alsook morfologische aspecten worden bestudeerd.

Op de verschillende plaatjes van het scanningonderzoek zijn behalve nier(en), afvoerweg(en) en blaas meestal nog andere zaken respectievelijk structuren te zien:

1. de totale achtergrondactiviteit; hiermee moet bij de berekeningen altijd rekening gehouden worden (zie blz. 40 en blz. 77);
2. de radioactiviteit in lever en milt, vooral in de vasculaire fase, en in het begin van de glomerulaire fase;
3. vaak een radioactief-arm gebied boven de linker nier; vermoedelijk is dit een gevolg van lucht in de maag.

Hoewel er morfologische aspecten kunnen worden bestudeerd aan een DTPA scan, gaat er wat dat betreft niets boven een klassiek IVP. Bij het vervaardigen van een intraveneus pyelogram wordt een contrastmedium, vaak een jodiumhoudende verbinding, intraveneus gespoten, waarna het medium overwegend via de weg van glomerulaire filtratie wordt uitgescheiden. De

hoeveelheid contrast, die wordt uitgescheiden, is zowel afhankelijk van de dosis als van de GFR (Sherwood, 1976). In feite is de Angelsaksische benaming voor intraveneuze pyelografie correcter: intraveneuze urografie (IVU), waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen het nefrogram en het pyelogram. Het nefrogram is volgens Sherwood (1976) een "upper nephron event", welke alleen wordt bepaald door de plasmaspiegel van het contrastmedium (c.q. de gegeven dosis), de GFR en de proximale tubulaire waterterugresorptie. Hierbij is de hydratietoestand van de patiënt niet belangrijk. Het nefrogram laat de vascularisatie van de nier en het functionerend nierparenchym zien; de vascularisatie van de nier is vaak het enige, dat gezien wordt bij nierinsufficiëntie. Het pyelogram in engere zin is het zichtbaar worden van calices, pyela en ureteren, hetgeen wordt bepaald door zowel factoren, die van invloed zijn in het proximale nefron, alsook door selectieve waterterugresorptie in het distale nefron; dit laatste maakt, dat de uiteindelijke urineconcentratie van het contrastmedium wel beïnvloed wordt door de hydratietoestand van de patiënt. Het niet terugresorbeerbare contrastmedium werkt als een osmotisch diureticum, dat een urinestroom met zich meevoert, hetgeen aanleiding geeft tot enige uitzetting van het urineverzamel systeem en daarmee in de regel tot een goede kwaliteit van het IVP (Sherwood, 1976).

Foto 7 laat het intraveneuze pyelogram (in engere zin) zien van patiënt no. 26, 15 min. na contrastinjectie. De scherp afgetekende calices, de pyela, de ureter aan de rechter kant en de blaas zijn duidelijk herkenbaar. In wezen is deze opname, een momentopname bij 15 min. te vergelijken met plaatje 8 van de DTPA scan van dezelfde patiënt (foto 6), eveneens genomen vanaf 15 min. na injectie van het isotoop. Er is uiteraard een opmerkelijk verschil in morfologie tussen deze 2 plaatjes, ten gunste van het IVP. Een nefrogram is in wezen goed vergelijkbaar met de vasculaire en glomerulaire fase van de DTPA scan. Een voordeel van de DTPA scan is, dat de radioactiviteit altijd zichtbaar wordt, terwijl een nefrogram vaak gestoord wordt door darmgassen e.d. De volgende tabel (tabel 1) laat overeenkomsten en verschillen zien tussen een DTPA nierscan en een IVP.

IV. 3.2 Beoordeling van 1 nier wat betreft functie en grootte, o.a. na nier-transplantatie.

Op grond van slechts eenzijdige contrastuitscheiding op het intraveneuze pyelogram werd bij 3 kinderen hetzij een eenzijdige zeer slecht functionerende nier, hetzij een agenese van 1 nier verwacht; dit waren de patiënten 3, 39 en 42. Het scanningonderzoek liet bij patiënt 42 (foto 8) duidelijke activi-

Tabel 1

Overeenkomsten en verschillen tussen een IVP en DTPA scan.

IVP	DTPA scan
1. als voorbereiding: dorsten	als voorbereiding: extra hydratatie
2. van de buikzijde genomen; rechter nier links op foto	van de rugzijde geregistreerd; rechter nier rechts op afbeelding
3. vaak storing door darm-inhoud	geen storing door darminhoud
4. overwegend morfologische, deels functionele informatie	overwegend functionele, deels morfologische informatie
5. bij ernstige nierinsufficiëntie nieren niet meer zichtbaar	bij ernstige nierinsufficiëntie nieren vaak nog wel zichtbaar
6. geen functieberekening te doen	wel functieberekening te doen (IV. 3.3.)
7. niergrootte te bepalen	niergrootte te bepalen
8. totale stralingsdosis kan aanzienlijk zijn; hoeveelheid röntgenstralen afhankelijk van aantal foto's	zeer geringe stralenbelasting; 1 stralingsdosis geeft serie afbeeldingen
9. allergische reacties mogelijk	geen allergische reacties
10. stoornissen mogelijk in water- en electrolytenhuishouding	geen stoornissen in water- en electrolytenhuishouding
11. "schoon" onderzoek	kans op "morsen" van radio-actief materiaal tijdens en na het onderzoek

teit zien in de rechter nier, en zeer geringe activiteit in de linker, alleen maar in de eerste fase(s); hier bleek dus sprake te zijn van een niet tot nauwelijks functionerende, maar wel aanwezige, linker nier; de functieberekening wordt beschreven in hoofdstuk IV. 3.3 (blz. 92). Bij de patiënten 3 en 39 liet de DTPA scan alleen maar activiteit aan 1 kant zien, in beide gevallen alleen aan de linker kant. De diagnose agenesie rechts werd bij beide patiënten in latere

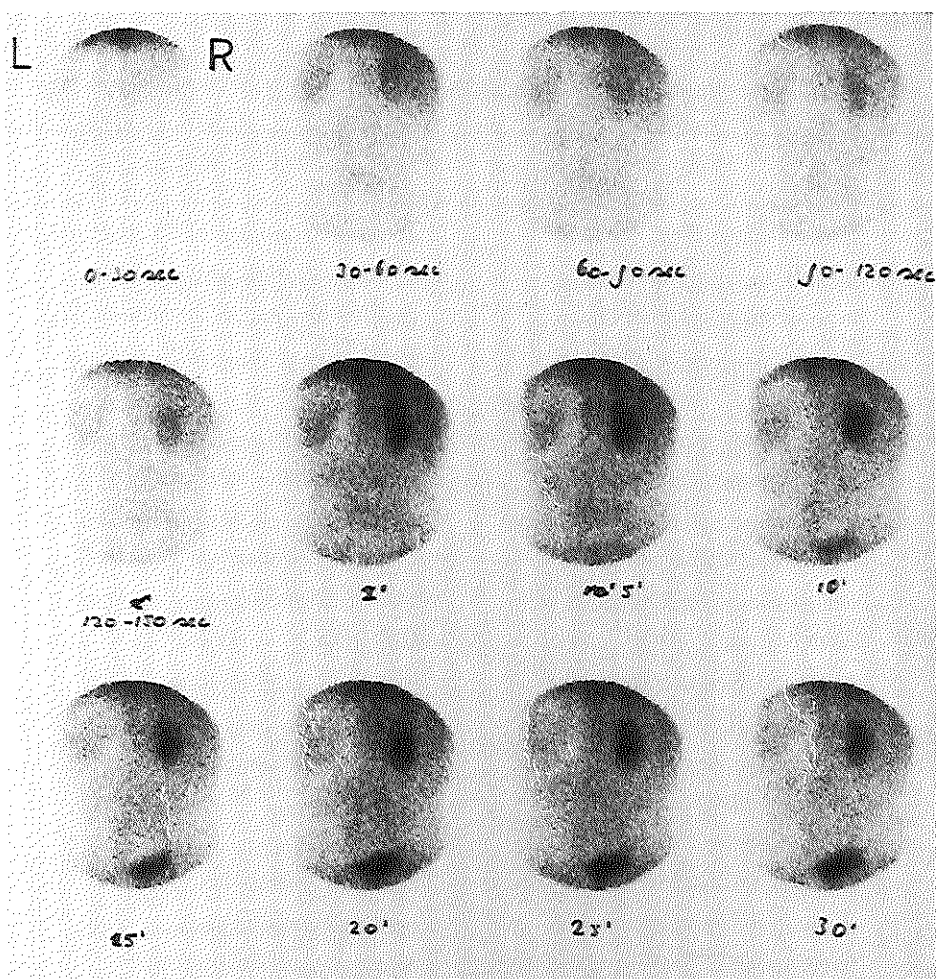


Foto 8: DTPA scan van patiënt 42.

instantie bevestigd door middel van cystoscopisch onderzoek, waarbij bij beide patiënten slechts 1 uretermond werd gezien. Patiënt 39 wordt later besproken in hoofdstuk IV. 3.4 (foto's 45, 46 en 47, 48). De foto's 9A en 9B laten het 10 min. IVP en de DTPA scan zien van patiënt 3, een meisje van 6 maanden met een serum creatinine van $30 \mu\text{mol/l}$ en een $\text{GFR}_{\text{formule}}$ van $85,6 \text{ ml./min./1,73 m}^2$. Het IVP (9A) laat hydronefrose, maar vooral duidelijke hydro-ureter zien; gedacht werd aan een lage ureterstenose. Ook het scanningonderzoek (foto 9B) laat duidelijk de afvloedsstoornis aan de linker kant zien; er is een duidelijk brede ureter en bij 30 min. is er nog geen duidelijke activiteit in de blaas te zien. Op grond van het feit, dat het kind

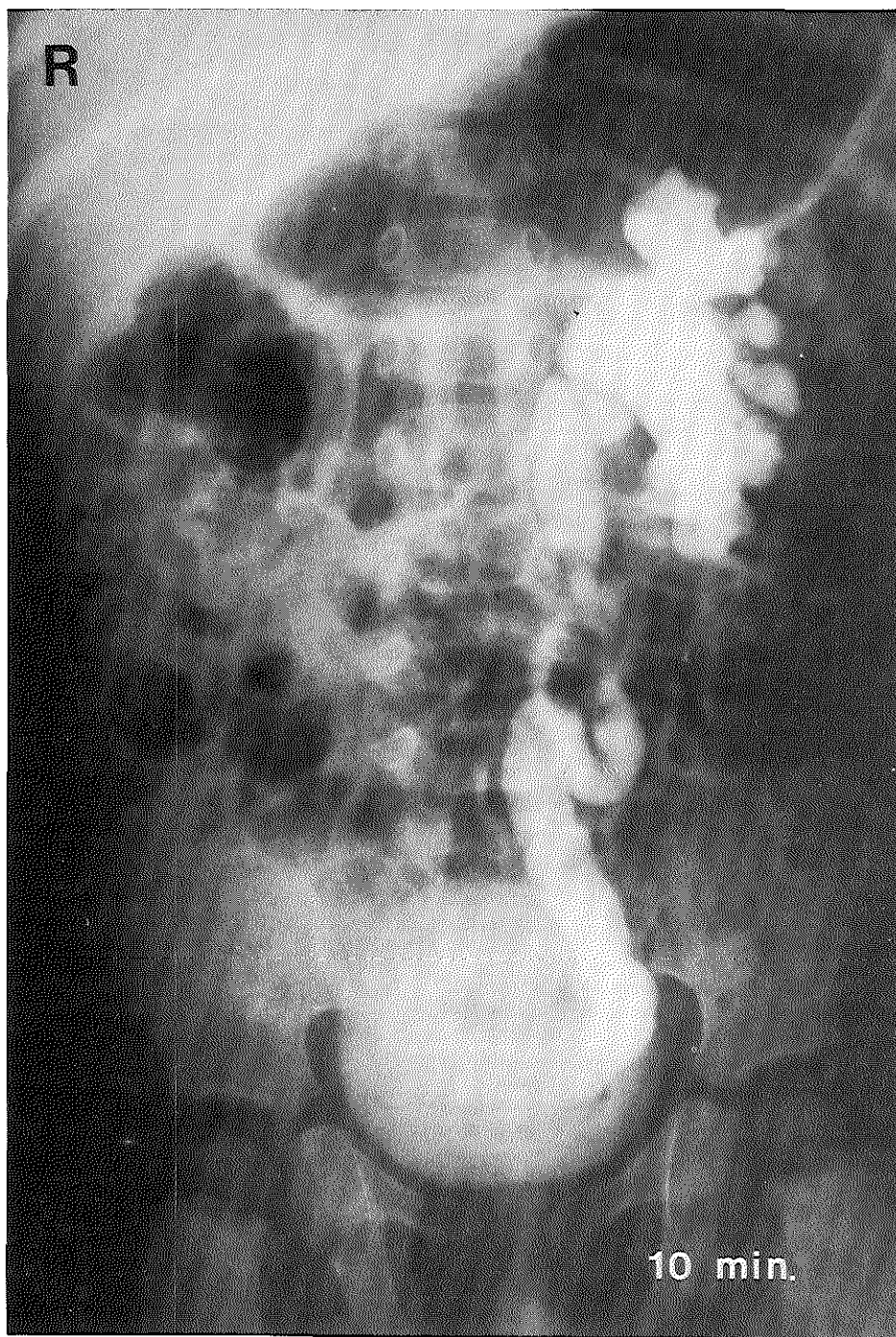


Foto 9A: 10 Min. opname van IVP van patiënt 3.

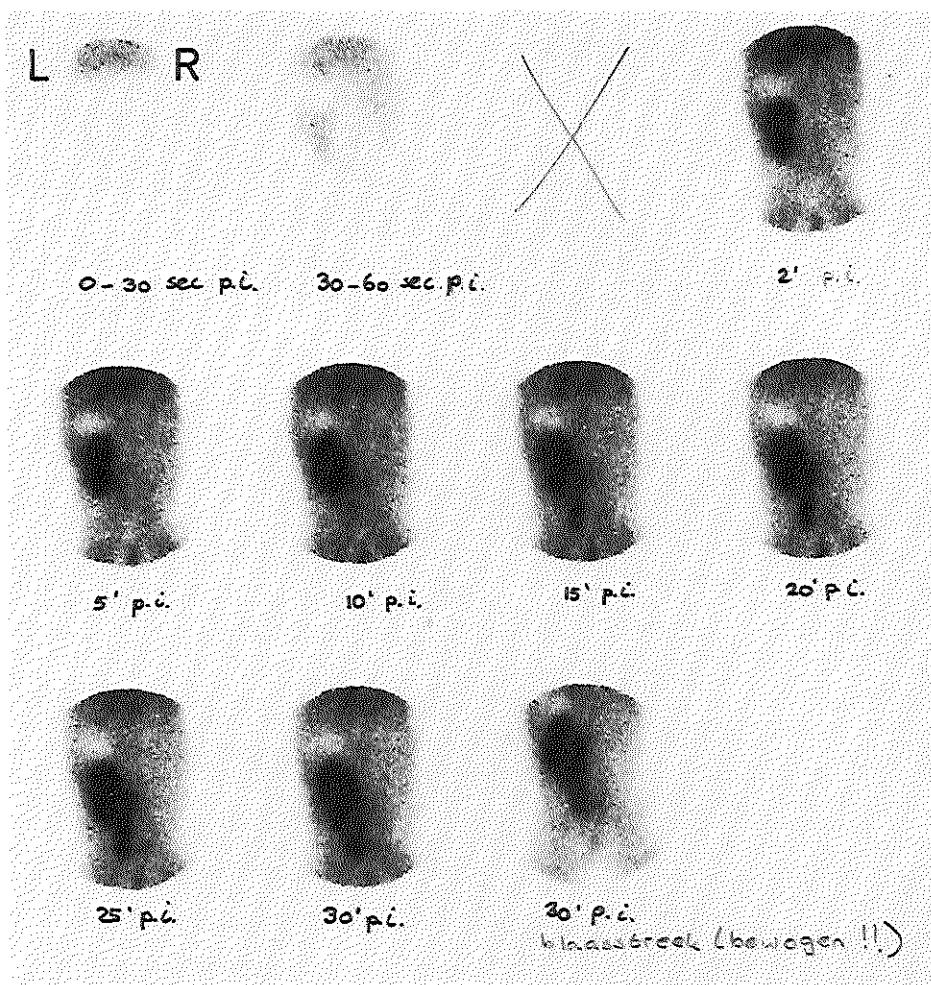


Foto 9B: DTPA scan van patiënt 3.

goed groeide, de nierfunctie goed was en bij cystoscopie de ureter goed te sonderen was, werd een expectatieve houding bij deze patiënt aangenomen. De diagnose werd gesteld op functionele ureterstenose. Het 5 min. plaatje van foto 9B leek zich goed te kunnen lenen voor niergrootte meting met het in hoofdstuk III. 3 (blz. 40) beschreven meetlatje; in dit geval was de lengte van de nier 60 mm. Later zal uitvoeriger worden ingegaan op de nauwkeurigheid en het nut van deze nierlengtemeting.

Bij 5 patiënten werd in dit onderzoek een DTPA scan gemaakt kortere, respectievelijk langere tijd na niertransplantatie; het waren de patiënten 45, 46, 47, 48 en 50. Zoals reeds vermeld in hoofdstuk III. 3, lagen deze patiënten

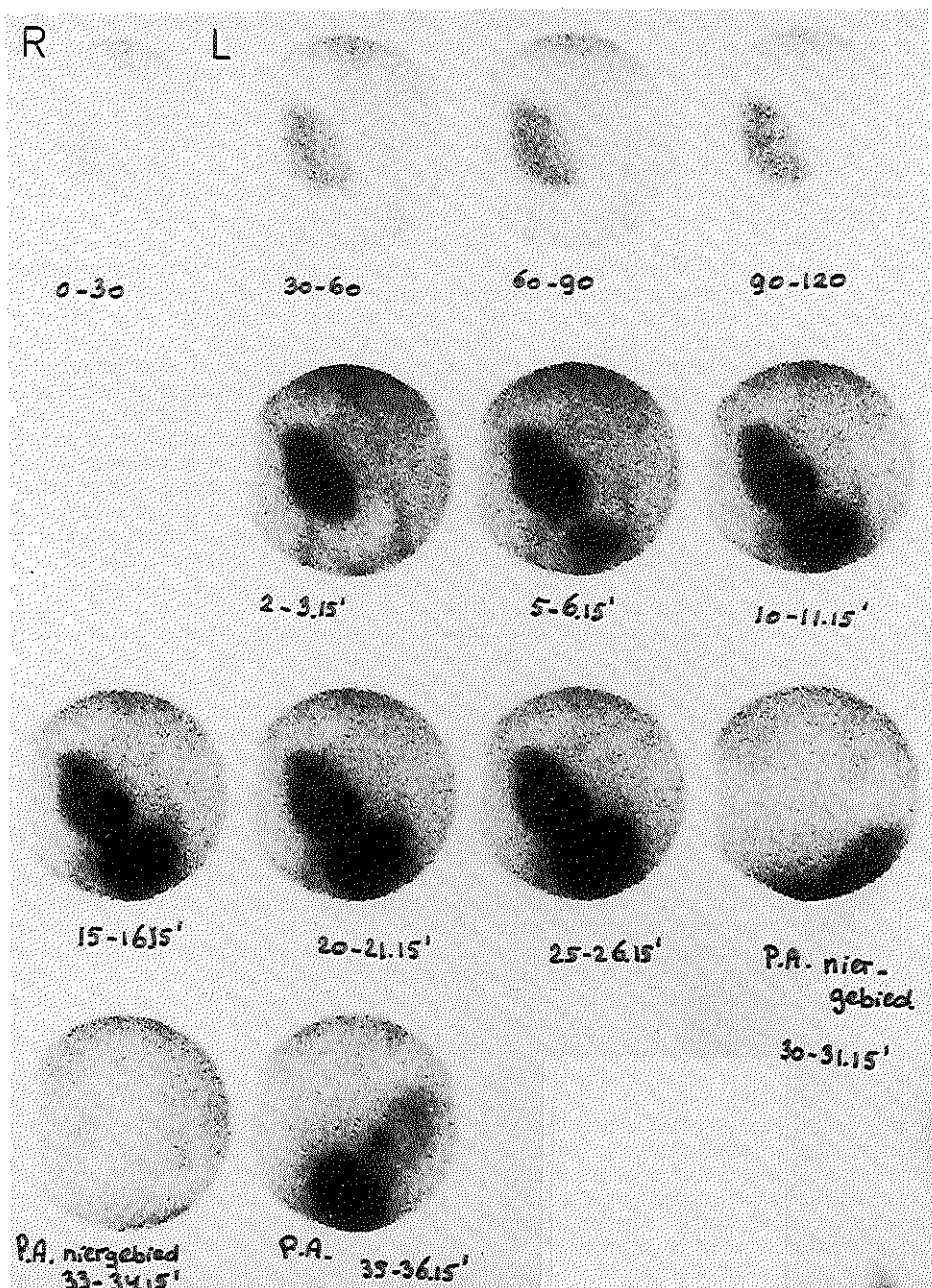


Foto 10: DTPA scan I van patiënt 46.

op hun rug, met de gamma-camera boven de onderbuik, daar waar de getransplanteerde nier voelbaar en soms zelfs zichtbaar was door enige welving

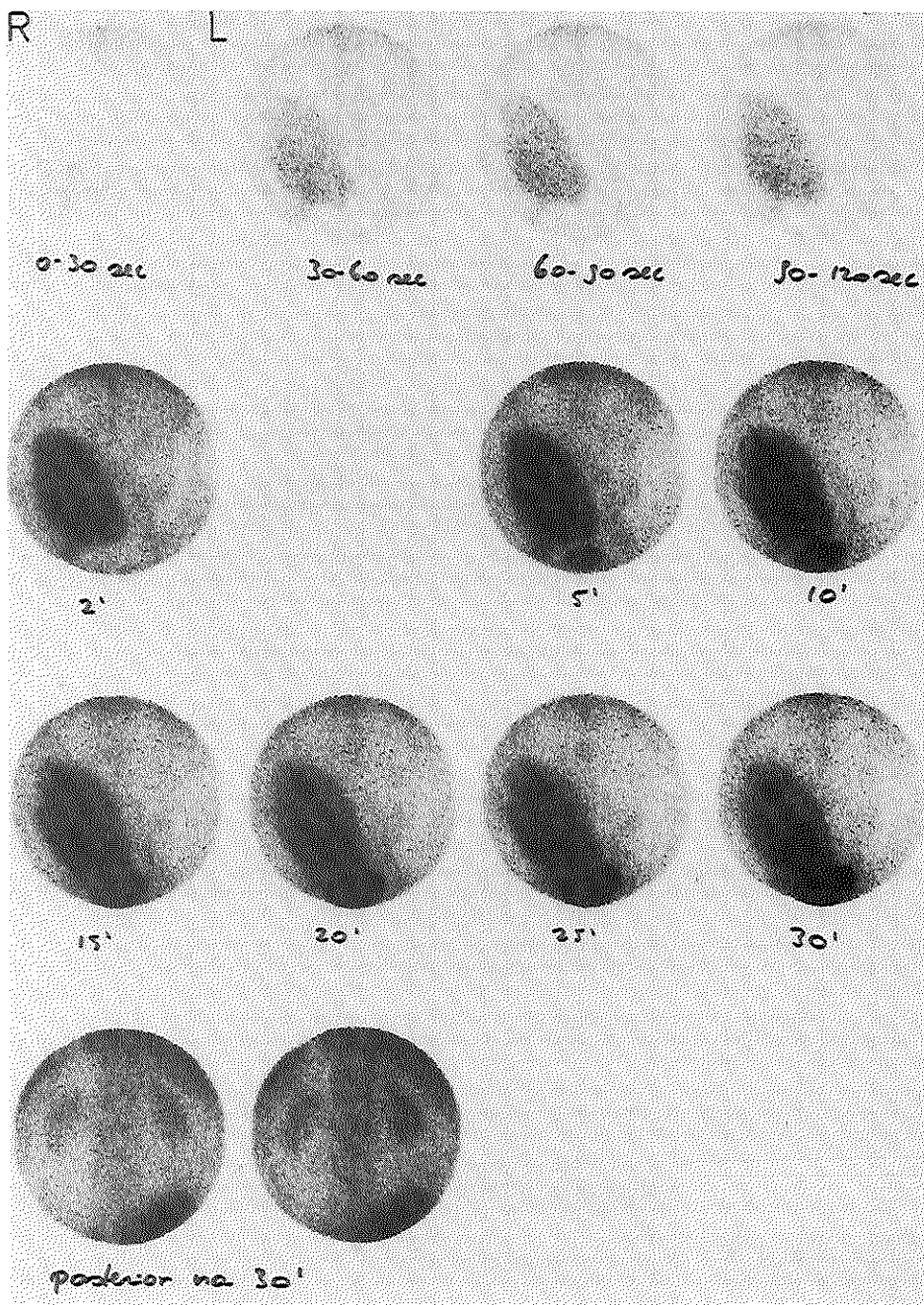


Foto 11: DTPA scan 2 van patiënt 46.

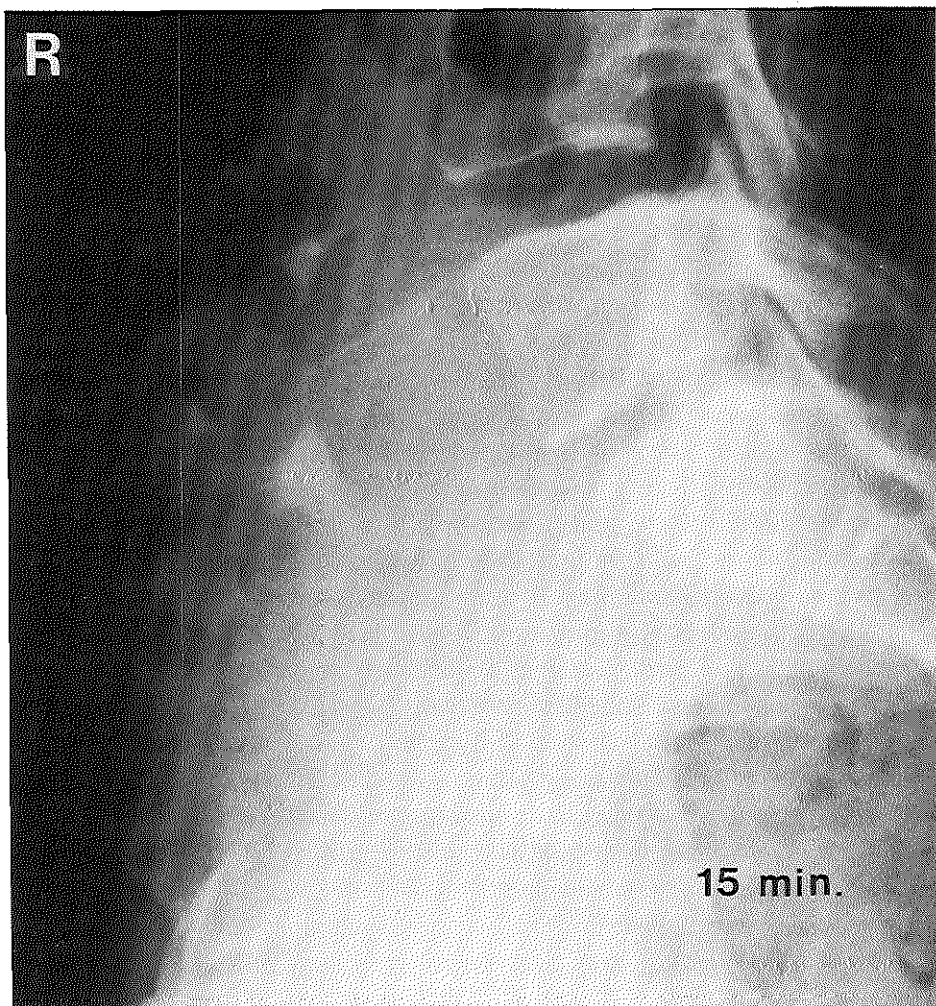


Foto 12: Zijdelingse 15 min. opname van IVP van patiënt 46.

van de onderbuik. Het protocol van het scanningonderzoek week niet af van dat bij de overige kinderen (uitgezonderd de toegediende dosering van het isotoop - zie blz. 76). Van alle 5 kinderen waren de scans zeer goed te beoordelen. Bij patiënt 45 (♂ 13 jaar) werd het onderzoek gedaan op de 10e dag na transplantatie; zijn serum creatinine was toen nog maar $252 \mu\text{mol/l}$; zijn $\text{GFR}_{\text{formule}}$ bedroeg $20,9 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; er werd een normale nier met redelijke uitscheiding naar de blaas gezien; vanwege de nog maar matige functie was er nog vrij veel achtergrondactiviteit. Bij patiënt 48 (♀ 15 jaar) werd het onderzoek gedaan precies 3 weken na transplantatie; haar serum creatinine was toen $63 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $94,6 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de

DTPA scan toonde geen afwijkingen. Voor patiënt 50 (♂ 11 jaar) geldt hetzelfde; het onderzoek was ook hier precies 3 weken na transplantatie; zijn serum creatinine was $67 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $78,2 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de DTPA scan zag er prachtig uit.

Bij patiënt 46 (♀ 14 jaar) werd 2 maal een DTPA scan gemaakt; de eerste keer was 13 dagen na transplantatie (foto 10); de tweede keer 6 maanden na transplantatie in een periode van afstoting met functievermindering (foto 11). Vooral ter vergelijking met de eerste scan (foto 10) laat foto 12 het 15 min. IVP van dezelfde patiënt zien, precies 3 weken na transplantatie; op dat moment was de nierfunctie zoals 1 week tevoren, onveranderd goed: serum creatinine $59 \mu\text{mol/l}$; $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $102,5 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Foto 10 laat heel duidelijk in het eerste plaatje (0-30 sec.) de perfusie van de getransplanteerde nier zien, evenals de activiteit in aorta en beide aa. iliacae. Terwijl op het 4e plaatje (90-120 sec.) nog enige "opheldering" oftewel "koud gebied" zichtbaar is in het pyelumgebied, wordt op plaatje 5 (vanaf 2 min.) juist een toegenomen hoeveelheid radioactiviteit gezien in datzelfde gebied; dit betekent, dat tussen 2 min. en 3 min. 15 sec. de glomerulaire fase in de uitscheidingsfase moet zijn overgegaan. Het plaatje 5 op foto 10 leent zich, evenals de plaatjes 3 en 4, zeer goed voor meting van de grootte; de betreffende nier bleek 135 mm. lang te zijn. Vanaf plaatje 6 tot het einde van de studie is een toename van activiteit in de blaas te zien; er leek hier dus ook geen sprake van afvloedsbelemmering te zijn. Het IVP van dezelfde patiënt in dezelfde periode (foto 12) was in de voor- achterwaartse richting moeilijk te beoordelen; de zijdelingse opname laat scherpe calices en een slank pyelum zien; ook in een vroege fase na injectie was het niet mogelijk de niergrootte röntgenologisch te beoordelen. Op het moment dat de 2e DTPA scan bij patiënt 46 werd gemaakt, was haar serum creatinine $167 \mu\text{mol/l}$ en haar $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $36,4 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Zij werd toen verdacht van afstoting. De scan (foto 11) zag er nog redelijk goed uit; opmerkelijk was echter het verschil in niergrootte; in dit geval bedroeg de lengte van de nier 160 mm.; dit is dus 25 mm. méér dan 6 maanden tevoren. Een (open) nierbiopsie bevestigde de diagnose (overwegend chronische) afstoting.

Bij patiënt 47 (♂ 15 jaar) werd kort na transplantatie 3 maal een DTPA scan gemaakt, respectievelijk na 4 en na 12 dagen en na bijna 7 weken (resp. foto's 13, 14 en 15). Tijdens het eerste scanningonderzoek (foto 13) had de jongen een serum creatinine van $828 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ bedroeg $9,4 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; bij het 2e onderzoek (foto 14) was de functie iets verbeterd: serum creatinine $238 \mu\text{mol/l}$; $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $28,7 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Bij het laatste onderzoek (foto 15) was het serum creatinine verder gedaald naar $90 \mu\text{mol/l}$ en was de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ verder gestegen tot $76 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Allereerst valt op te

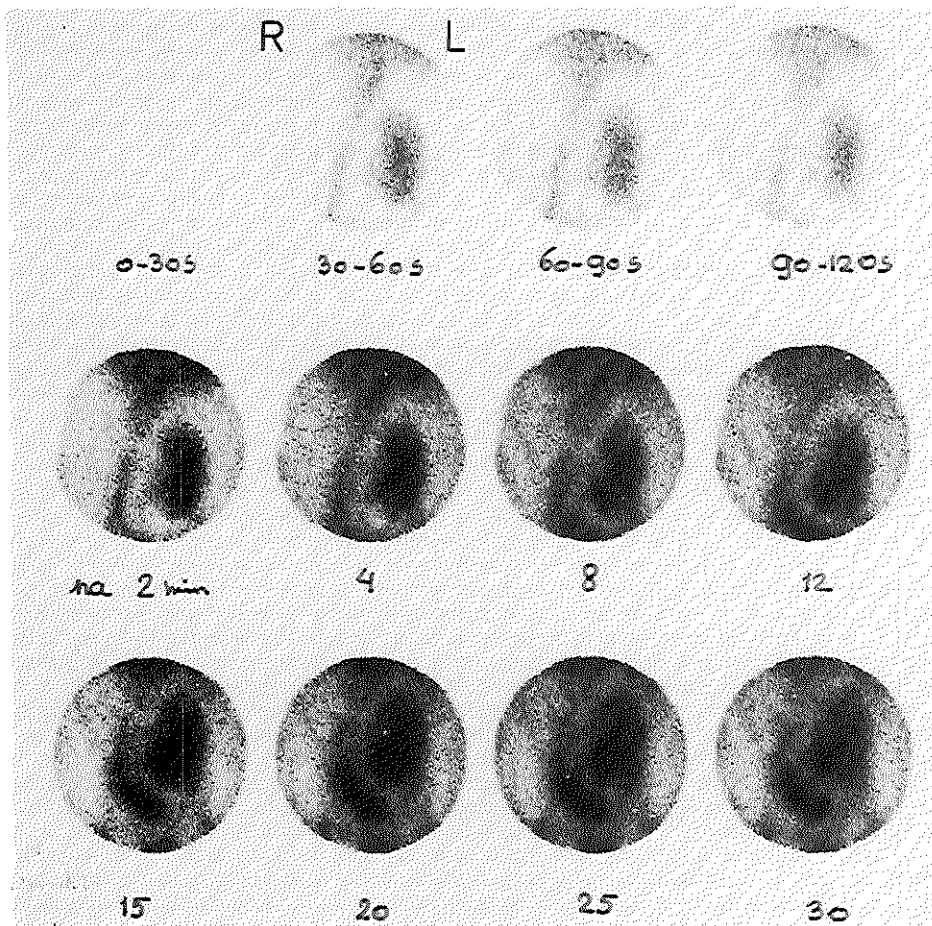


Foto 13: DTPA scan I van patiënt 47.

merken, dat in alle 3 gemaakte scans alle te verwachten structuren zichtbaar zijn: vaten, nier, blaas en achtergrondactiviteit. Zelfs bij een zeer slecht GFR van maar $9,4 \text{ ml./min./1,73 m}^2$ zijn zowel de perfusie-, als de glomerulaire en uitscheidingsfase te zien. Wel valt een zeer sterke achtergrondactiviteit op. Deze achtergrondactiviteit neemt duidelijk af bij het beter worden van de functie (foto's 14 en 15). Daarentegen is er een duidelijk toegenomen uitscheiding van radioactiviteit naar de blaas op vooral foto 15 te zien en als gevolg daarvan een sterk verminderde radioactiviteit in het transplantaat op de laatste plaatjes van de scan. Wat betreft de grootte van de nier valt te melden, dat deze op de eerste scan 130 mm. bedroeg, op de 2e 125 à 130 mm. en op de laatste weer 130 mm. Dit betekent geen of nauwelijks verandering in de grootte van de nier met zijn verschillende functies. Op grond van klinisch

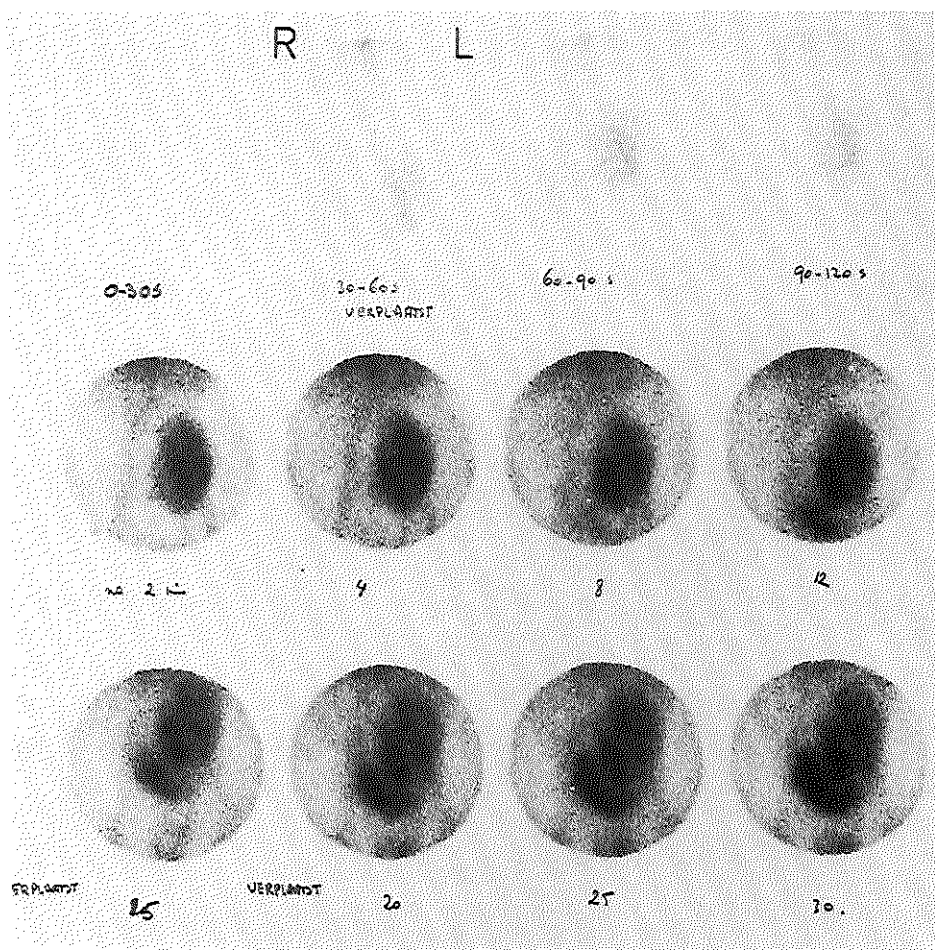


Foto 14: DTPA scan 2 van patiënt 47.

beeld, bloedchemisch en isotopenonderzoek kon de diagnose acute tubulusnecrose in de eerste fase na transplantatie gesteld worden.

Opmerkelijk bij deze isotopenstudie is dus toename in niergrootte bij afstoting na transplantatie en gelijkblijven in grootte bij acute tubulusnecrose (ATN) na transplantatie. O'Reilly e.a. (1979) beschreven in hun boek "Nuclear Medicine in Urology and Nephrology" hoe door het opnemen van 1-seconde-plaatjes in de eerste minuut na injectie abnormale flow, evt. avasculaire gebieden en vasculaire anomalieën te bestuderen waren (zie ook IV. 3.1); zij beschouwden een getransplanteerde nier in dit verband als een vasculaire anomalie. Hilson (1978; persoonlijke mededeling) en Burke e.a. (1979) maakten melding van het feit, dat met bepaling van de "perfusie index" in veel ge-

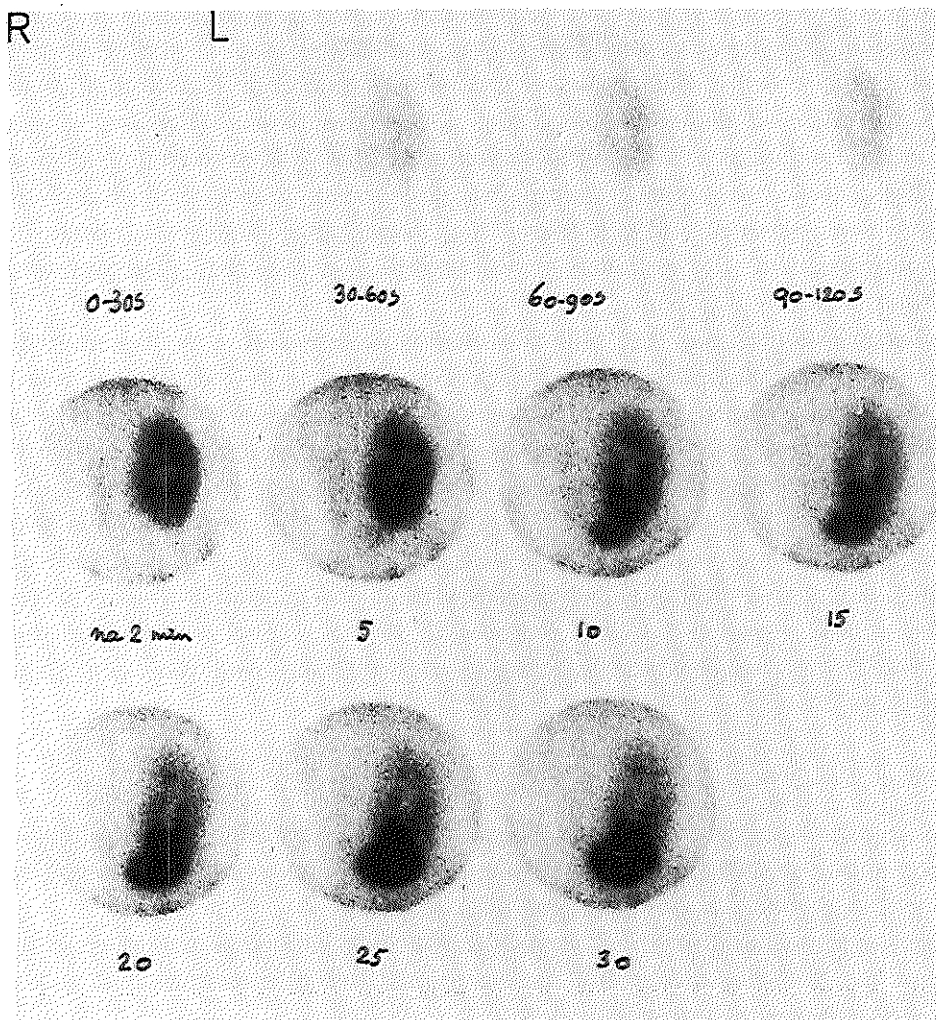


Foto 15: DTPA scan 3 van patiënt 47.

vallen ook te differentiëren veel tussen ATN en (acute) afstoting; de perfusie index steeg bij beide, maar veel sterker bij afstoting dan bij ATN. De perfusie index wordt door Hilson als volgt gedefinieerd:

$$\begin{aligned} \text{"perfusion index"} &= \text{"flow index"} = \\ &= \frac{\text{"integrated arterial counts per cell of ROI"}}{\text{integrated renal counts per cell of ROI}} \times 100, \end{aligned}$$

waarbij ROI = region of interest.

De studie van Burke e.a. (1979) betrof een studie van maar liefst 358 DTPA scans bij 22 kinderen tussen 6 en 15 jaar; de dosering van Tc^{99m} -DTPA was 9 mCi/m². Voor dit onderzoek werden met name ook metingen gedaan in de eerste 30 à 40 seconden na injectie. Zij beschouwden het meten van de perfusie index als een belangrijke aanvulling op de klinische en bloedchemische criteria voor (acute) afstoting. In het eigen onderzoek werd de perfusie index niet gemeten; ook achteraf is dit niet meer mogelijk geweest, daar op de computerband de radioactieve informatie per 15 sec. plaatjes werd vastgelegd.

Oorspronkelijk was het niet de bedoeling geweest getransplanteerde patiënten in het onderzoek te betrekken; dit is de reden, dat niet in alle 5 gevallen de dosering van het isotoop Tc^{99m} -DTPA volgens vast schema (zie blz. 41) is gegeven: bij patiënt 45 werd 4,4 mCi toegediend (verminderde nierfunctie); bij patiënt 46 werd de eerste keer een niet meer te achterhalen hoeveelheid, de 2e keer 2,4 mCi gegeven; bij patiënt 47 werd de eerste keer eveneens een niet meer te achterhalen hoeveelheid, in de 2 volgende keren 1,5 mCi toegediend; bij patiënt 48 was de dosering ook niet meer terug te vinden; bij patiënt 50 werd 1,4 mCi toegediend. In ieder geval werd wel in alle gevallen aanzienlijk minder gegeven dan de 9 mCi/m² in de studie van Burke e.a. (1979).

IV. 3.2.1 Conclusies

Nierscanningonderzoek kan de diagnose agenesie van één nier bevestigen; in een aantal gevallen zal dan cystoscopisch onderzoek of angiografie van de nieren overbodig onderzoek geworden zijn.

Na niertransplantatie is het scanningonderzoek belangrijk ter beoordeling van nierperfusie, nierfunctie en niergrootte ter differentiatie van acute tubulusnecrose en afstoting.

Zelfs bij zeer slechte nierfunctie ($GFR < 10$ ml./min./1,73 m²) kan een transplantaat bij scanningonderzoek (duidelijk) zichtbaar worden.

De getransplanteerde nier is op een DTPA scan soms duidelijker te zien dan op een IVP door storende elementen in het kleine bekken op een IVP.

Bij het vervaardigen van een DTPA scan na transplantatie zou in het vervolg de perfusie index berekend kunnen worden.

IV. 3.3 Beoordeling van 2 nieren wat betreft gescheiden functie en de grootte van iedere nier.

Reeds in hoofdstuk II (blz. 26) en hoofdstuk III.3 (blz. 40) werd geschreven over de wijze van berekening van de procentuele gescheiden nierfunctie

(GFR) met behulp van DTPA scanningonderzoek. Deze berekening is in principe op meerdere manieren mogelijk:

1. uit de helling van de "count rate curve" (in feite het "DTPA renogram"), tussen 60 en 120 seconden na injectie van het isotoop, van rechts of links, uitgedrukt als percentage van de som van de hellingen van beide curves in diezelfde tijd (Nielsen e.a., 1977);
2. uit de absolute aantallen counts boven linker of rechter nier, tussen 60 en 120 seconden na injectie, uitgedrukt als percentage van de som van deze aantallen counts, boven beide nieren, in diezelfde tijd (Maisey, 1978);
3. volgens de berekening:

$$\text{SGFR (ml./min.)} = \frac{1}{P(t)} \times \frac{dR(t)}{dt}, \text{ bij } t < 3 \text{ min.}$$

(Piepsz, 1978; zie blz. 27).

In dit onderzoek werd gekozen voor de 2e methode; dit, omdat het eenvoudiger leek berekeningen te doen met absolute getallen in plaats van met hellingen; bij de aanvang van het onderzoek was methode Piepsz nog niet bekend; een nadeel van deze methode is een extra venapunctie, hetgeen voor een kind een extra belasting betekent. Er is dus bewust getracht het onderzoek zo eenvoudig mogelijk te houden, met de geringst mogelijke belasting voor het kind, ook qua stralenbelasting; vandaar dat een aanzienlijk lagere dosis van 2,5 mCi Tc^{99m}-DTPA per 1,73 m² (met een absoluut minimum van 1 mCi) werd gebruikt dan de dosering van Maisey van 15 mCi/1,73 m². Hoe het onderzoek gebeurde staat uitvoerig beschreven op blz. 39; o.a. werd ook beschreven, dat tijdens het onderzoek de registratie van de radioactiviteit op de computerband gebeurde per 15 sec. Dit betekent, dat na instelling van 3 "regions of interest" (ROI; van rechter en linker nier en achtergrondgebied) de computer gevraagd kon worden de aantallen counts in die gebieden te tellen gedurende de gehele 2e minuut na injectie, zodat volgens de formule, beschreven op blz. 40, de procentuele functies van rechter en linker nier afzonderlijk berekend konden worden. De foto's 16, 17, 18 en 19 (A en B) laten resp. het 15 min. IVP, de DTPA scan, de ingestelde "regions of interest", en de door de computer verstrekte gegevens zien van patiënt 21, een 10 jarige jongen met hydronefrotische-pyelonefritische afwijkingen links als gevolg van subpelviene stenose. Het serum creatinine van deze patiënt was 53,5 µmol/l; de GFR_{formule} 99,7 ml./min./1,73 m²; de functie van rechts was 81%, die van links 19% van de totale functie.

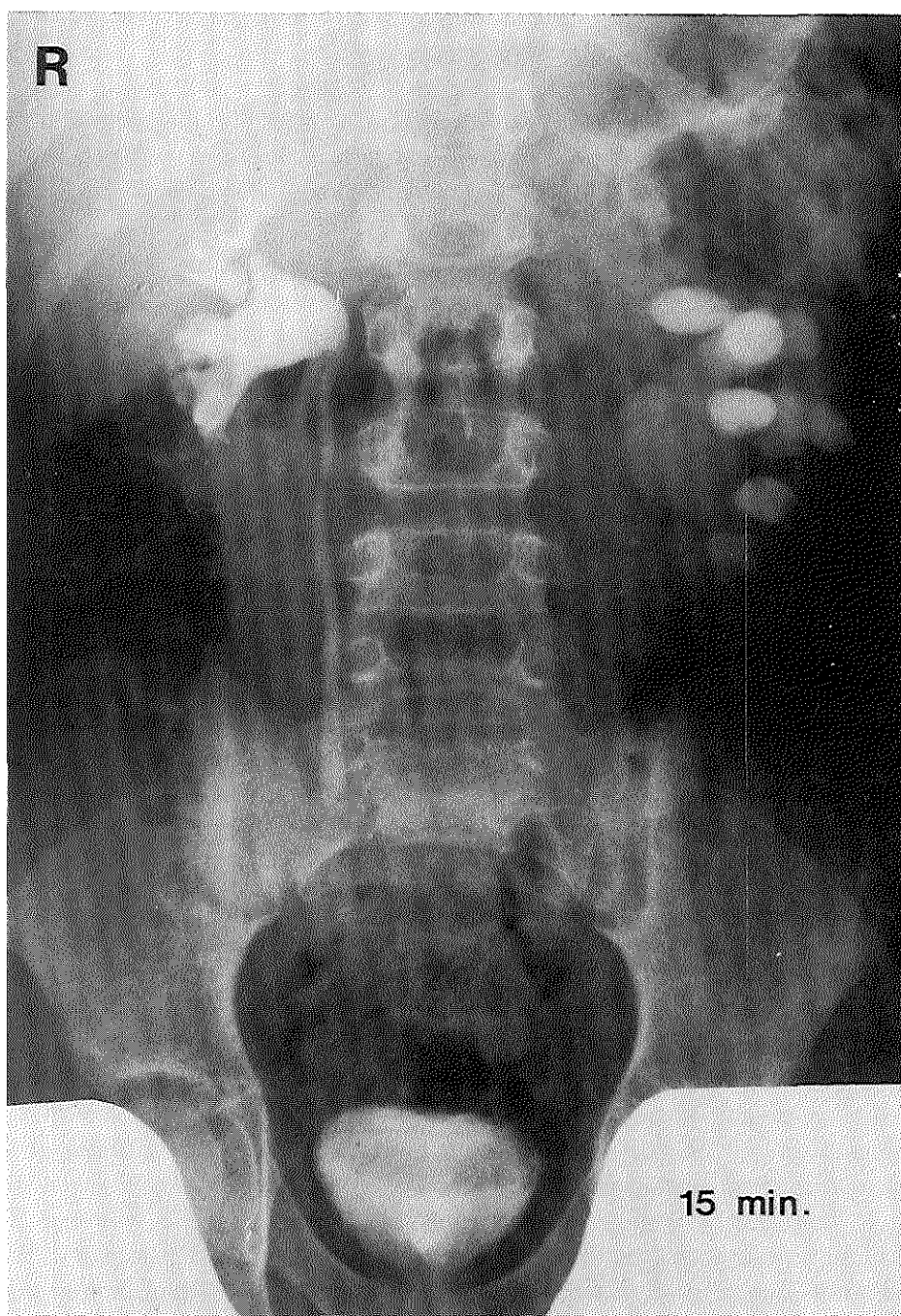


Foto 16: 15 Min. opname van IVP van patiënt 21.

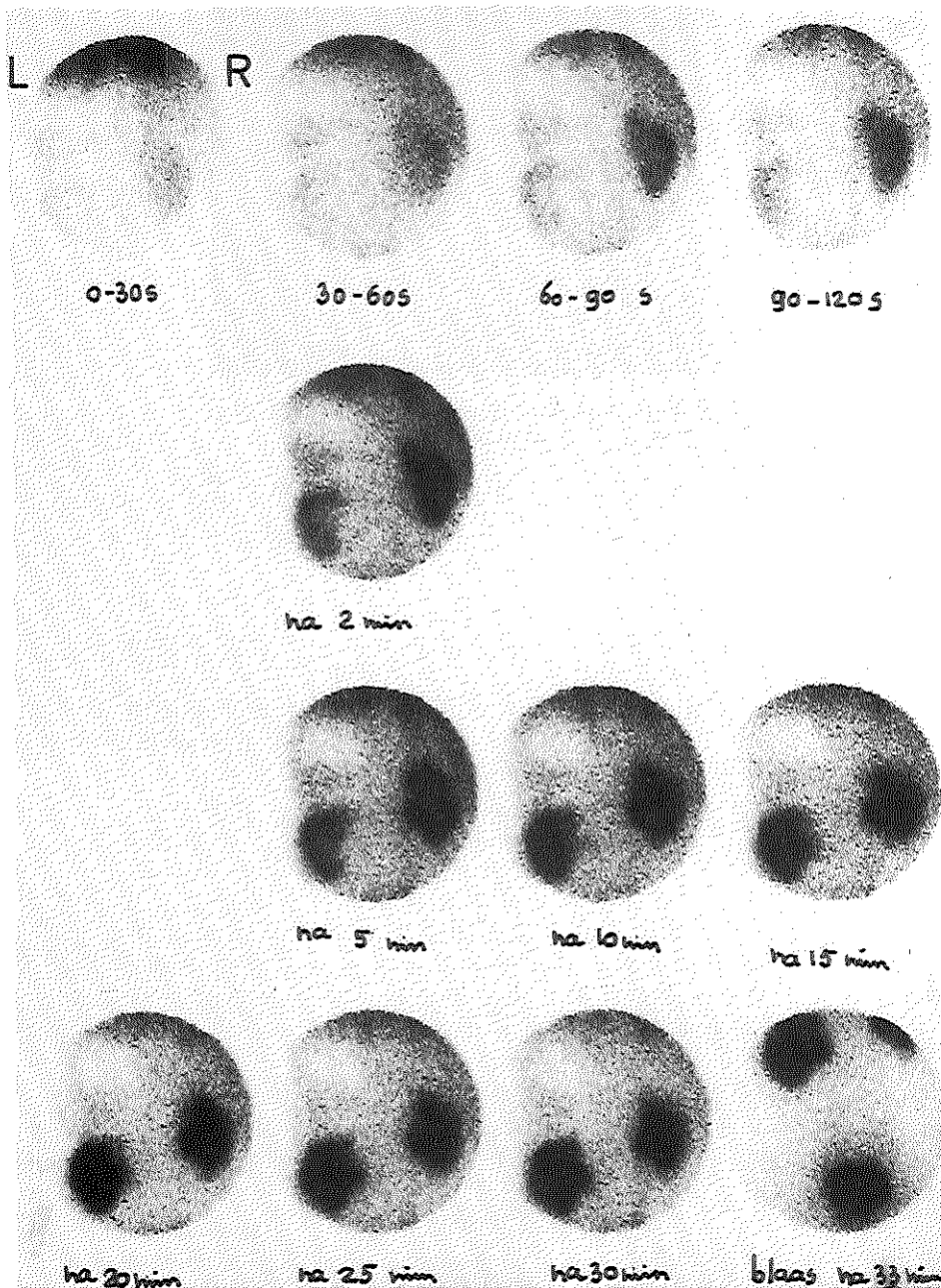


Foto 17: DTPA scan 1 (prac-operatief) van patiënt 21.

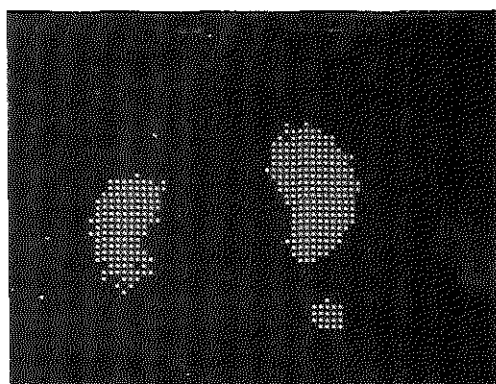


Foto 18: Ingestelde "regions of interest" van de DTPA scan van patiënt 21.

TIJD (SEC)	CP (RE)	CP (LI)
0 - 30	0	379.429
30 - 60	0	936.572
60 - 90	8671.59	2084
90 - 120	13650.4	2883.86
120 - 150	16498.5	4092.57
150 - 180	18672.5	4776.28
180 - 210	21011.8	5509.14
210 - 240	23026.3	6112.28
240 - 270	24545.3	6714.57
270 - 300	25223.7	7167.57
300 - 330	26438.5	7928.43
330 - 360	26149.2	7877.14
360 - 390	26782.2	7945.14
390 - 420	28157.4	9334
420 - 450	27235.8	9806
450 - 480	26918.8	10535
480 - 510	26876.8	10823.7
510 - 540	27361.9	11030.6
540 - 570	28160.4	11660.8
570 - 600	28253.5	12338.4

Foto 19A: Voorbeeld van door de computer geleverde getallenreeksen van de radioactiviteit boven rechter en linker nier, weergegeven per 30 seconden, van DTPA scan I van patiënt 21.

COUNTS

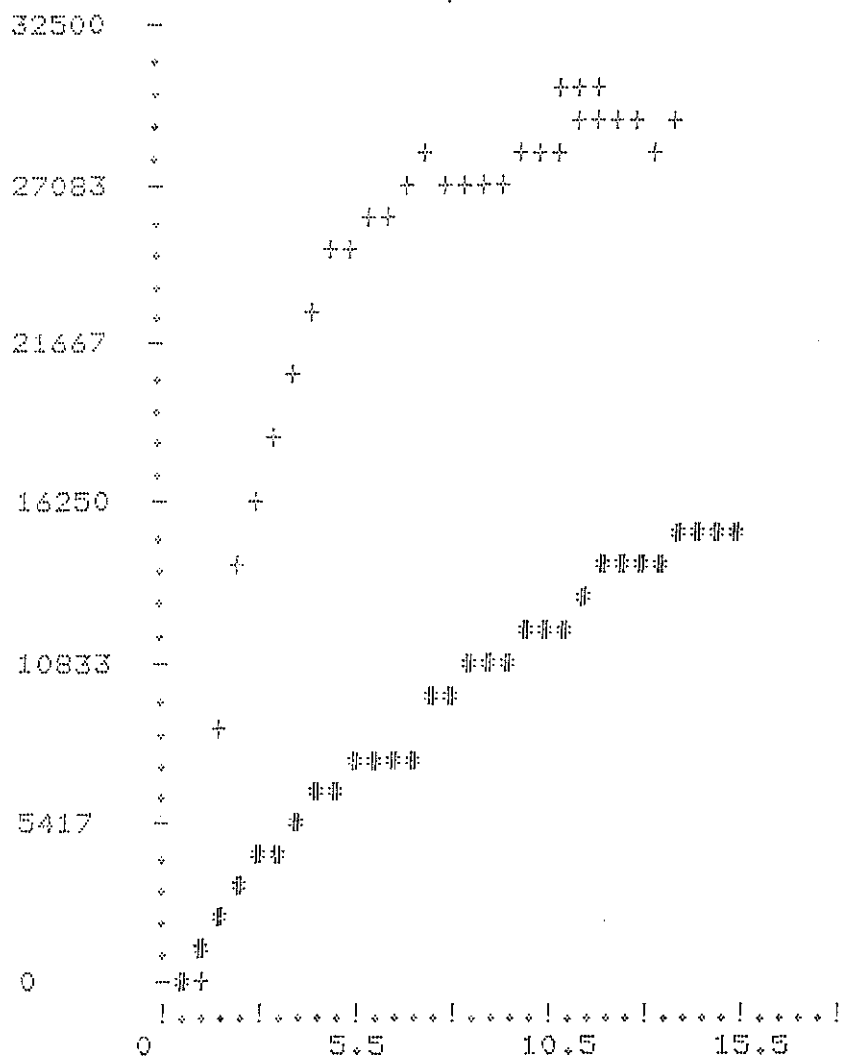


Foto 19B: Voorbeeld van door de computer weergegeven "count rate curves" van rechter en linker nier, van DTPA scan I van patiënt 21.

Vanzelfsprekend rezen bij het uitvoeren van dergelijke berekeningen de volgende 2 vragen:

1. gebeurt het instellen van de zgn. "regions of interest" wel nauwkeurig?
2. hoe betrouwbaar is deze berekeningsmethode?

ad 1: Op deze vraag is als volgt geprobeerd een antwoord te geven. Allereerst werden van scans van 3 verschillende patiënten (no. 14, 26 en x - niet uit deze studie) van 3 tot 5 maal, door 3 verschillende personen "regions" ingesteld van de 2 nieren, en werd de computer gevraagd de activiteit in de 2e minuut na injectie te tellen. Tabel 2 laat het resultaat van deze tellingen zien.

Tabel 2:

Resultaat van GFR_{scan} -berekeningen (in %) bij 3 tot 5 verschillende instellingen van "regions of interest" bij 3 verschillende patiënten.

waarnemingen	Functie rechter nier (in %)		
	patiënt 14	patiënt 26	patiënt x
1	31	50	62
2	26	53	66
3	26	54	65
4	30	51	
5	25		
gemiddeld:	27,6	52	64,3
spreadig:	6	4	4

Foto 20 laat het resultaat van de 5 waarnemingen van patiënt 14 zien. Hoewel de verschillende plaatjes onderling nog wel verschillen, is desondanks het verschil in gemeten functie (in %) niet groot. Vervolgens werden van 2 patiënten (no. 14 en 26) 6 dergelijke waarnemingen gedaan door 3 verschillende personen (ieder 2 waarnemingen). In dit geval gebeurde het instellen van de "regions" onbevooroordeeld (er werd tevoren niet op röntgenplaat of polaroidfoto gekeken) en werd ook nog achtergrondsubstractie toegepast. Het resultaat hiervan was als volgt: bij patiënt 14 werd een gemiddelde functie voor de rechter nier gevonden van 29,5% met een SD van 4,97; bij patiënt 26 was de gemiddelde functie voor de rechter nier 50,3% met een SD van 1,2. Op grond van deze waarnemingen mag gesteld worden, dat het instellen van de "regions" redelijk nauwkeurig gebeurt, en een functie-opgave van $(x \pm 5)\%$ voor één nier correct is.

ad 2: Op de vraag of de berekeningsmethode wel betrouwbaar was, werd getracht antwoord te geven, door na te gaan, of de uitkomsten van gescheiden 3 uren creatinine clearances bij kinderen met één- of dubbelzijdige urine-

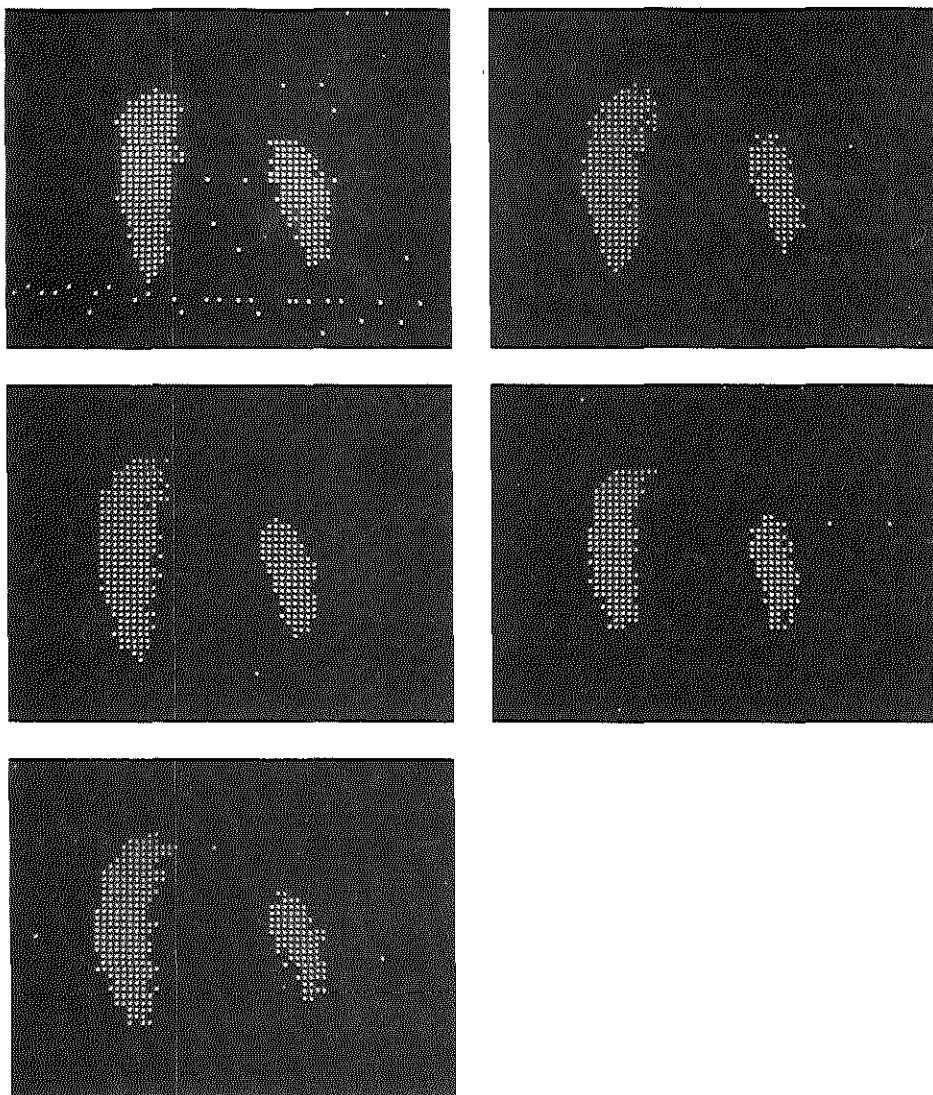


Foto 20: 5 Maal ingestelde "regions of interest" van de DTPA scan van patiënt 14.

deviatie overeenkwamen met de (procentuele) uitkomsten van de GFR_{scan} -berekeningen.

Er waren in deze studie 10 kinderen met één- of dubbelzijdige, tijdelijke of blijvende, urinedeviaties (patiënten no. 1, 2, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14 en 21). Zoals reeds eerder vermeld, werd in deze gevallen met behulp van 2 kathethers urine opgevangen. Goed en/of betrouwbaar opvangen van urine

mislukte in maar liefst 5 (50%) van deze 10 gevallen. Van de overige 5 (1, 8, 12, 14 en 21) staan de resultaten in de volgende tabel (tabel 3) beschreven.

Tabel 3:
Resultaten van gescheiden creatinine clearance en gescheiden GFR_{scan}-berekeningen (in %) bij 5 patiënten met één- of dubbelzijdige urine-afleidingen.

patiënt	geslacht en leeftijd (in jaren)	totaal creat. cl. (ml./min./1,73 m ²)	creat. cl.Re (ml./min./1,73 m ²)	creat. cl.Re (%)	GFR _{scan} -Re (%)
1	♀ 8	83,4	52,9	63	69
8	♀ 7/12	53,1	17,7	33	30
12	♂ 1 10/12	163	107,7	66	65
14	♂ 5 4/12	70,7	22,4	32	29
21 A	♂ 10	130,1	—	—	81
B ¹		133	97	74	—
B ²		147	—	—	72

Patiënt 21 werd reeds eerder beschreven met zijn hydronefrotische-pyelonefritische nier links als gevolg van subpelviene stenose (foto's 16 en 17); onderzoek A was een prae-operatief functie-onderzoek; onderzoek B₁ vond 8 dagen na operatie plaats; alle urine van links kwam toen nog via de nefrostomiedrain; onderzoek B₂ werd bijna 4 maanden na operatie verricht. De foto's 21 en 22 zijn het 60 min. IVP en de DTPA scan van patiënt 14 met dubbelzijdige ureterocutaneostomieën, aangelegd wegens obstructieve uropathie; de grootste van deze 2 nieren heeft hier de beste functie, iets wat niet altijd opgaat voor hydronefrotische nieren. De foto's 23 en 24 zijn 15 min. IVP en DTPA scan van patiënt 8 met als diagnose(s): status na chirurgisch opheffen van anusatresie, beiderzijds dubbelsystemen; status na reïmplantatie rechts en later bovenpoolsresectie rechts, status na aanleggen van stoma links. Apart vermeld dient nog te worden patiënt 7, een jongetje van 1 jaar en 10 maanden, met beiderzijds ureterocutaneostomieën, aangelegd kort na de geboorte wegens obstructieve uropathie. Het opvangen van urine van de linker kant mislukte bij herhaling; van rechts werd wel een betrouwbare urineportie verkregen; de creatinine clearance van rechts was 34 ml./min./1,73 m²; het serum creatinine van de jongen was 69 µmol/l; de GFR_{formule} was 45,8 ml./min./1,73 m²; de GFR_{scan}-Re (%) voor de rechter nier

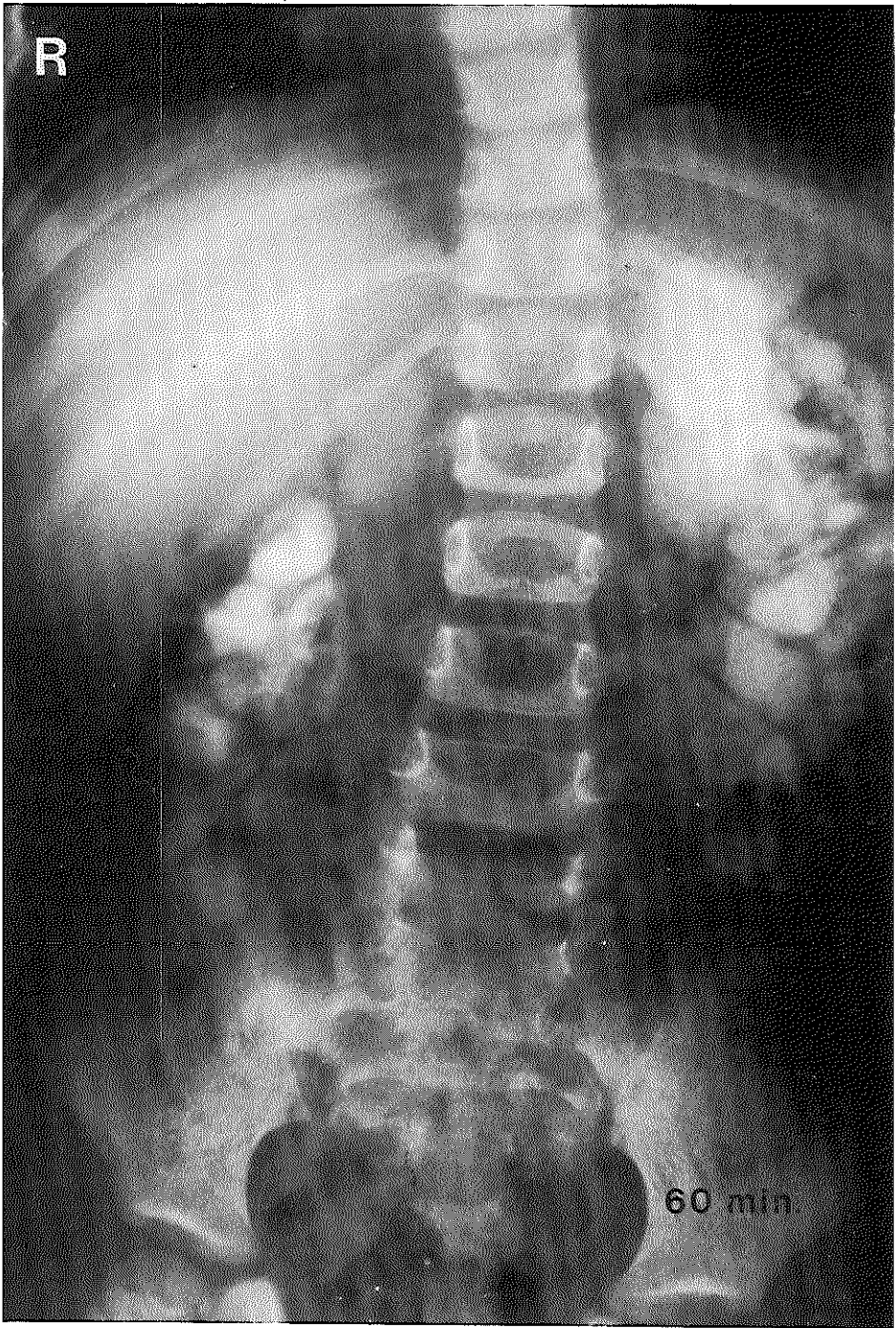


Foto 21: 60 Min. opname van IVP van patiënt 14.

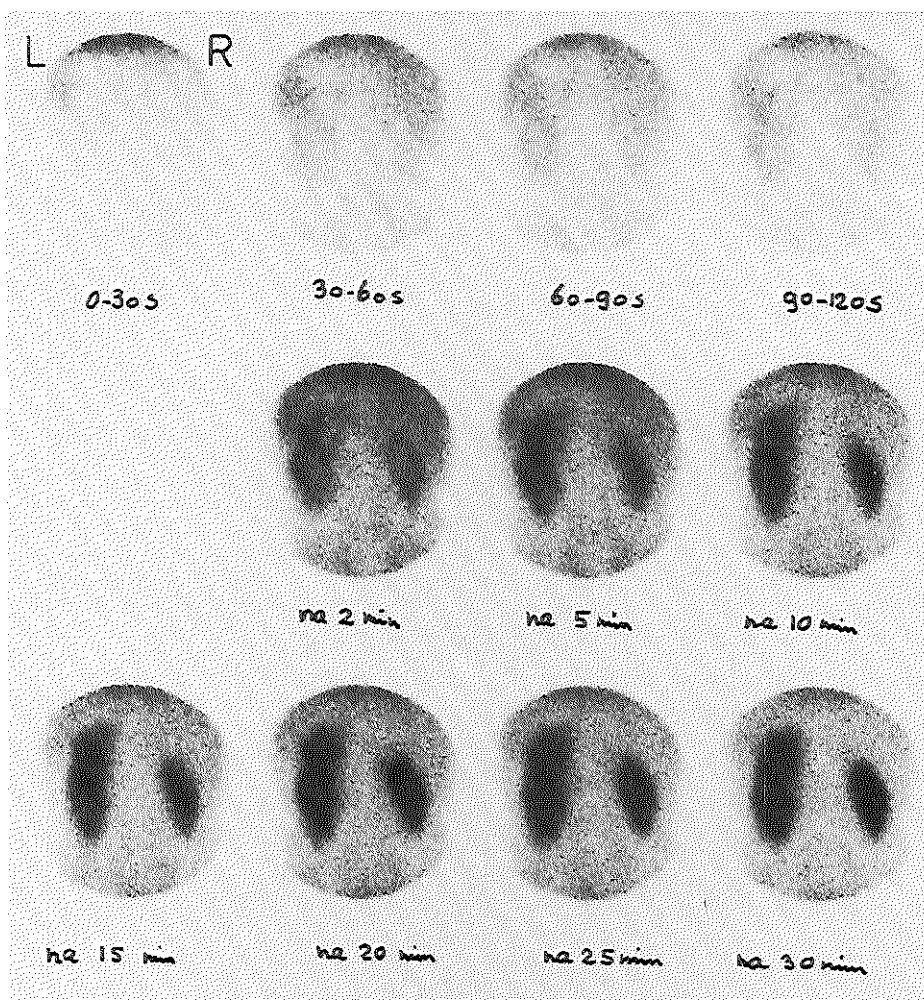


Foto 22: DTPA scan van patiënt 14.

70%. De creatinine clearance van de rechter nier als percentage van GFR_{formule} zou zijn 74%; dit komt redelijk overeen met de 70% van de GFR_{scan} voor de rechter nier. Hoewel met deze schaarse eigen gegevens geen statistische berekeningen te maken zijn, zijn de waarnemingen, zoals vermeld in tabel 3, toch wel dusdanig, dat er een goede correlatie lijkt te bestaan tussen de uitkomsten van gescheiden creatinine clearances en die van gescheiden GFR_{scan} -berekeningen.

Piepsz e.a. (1978) beschreven een dergelijk vergelijkend gescheiden functie-onderzoek bij kinderen; zij vonden een correlatiecoëfficiënt van 0,94 bij een

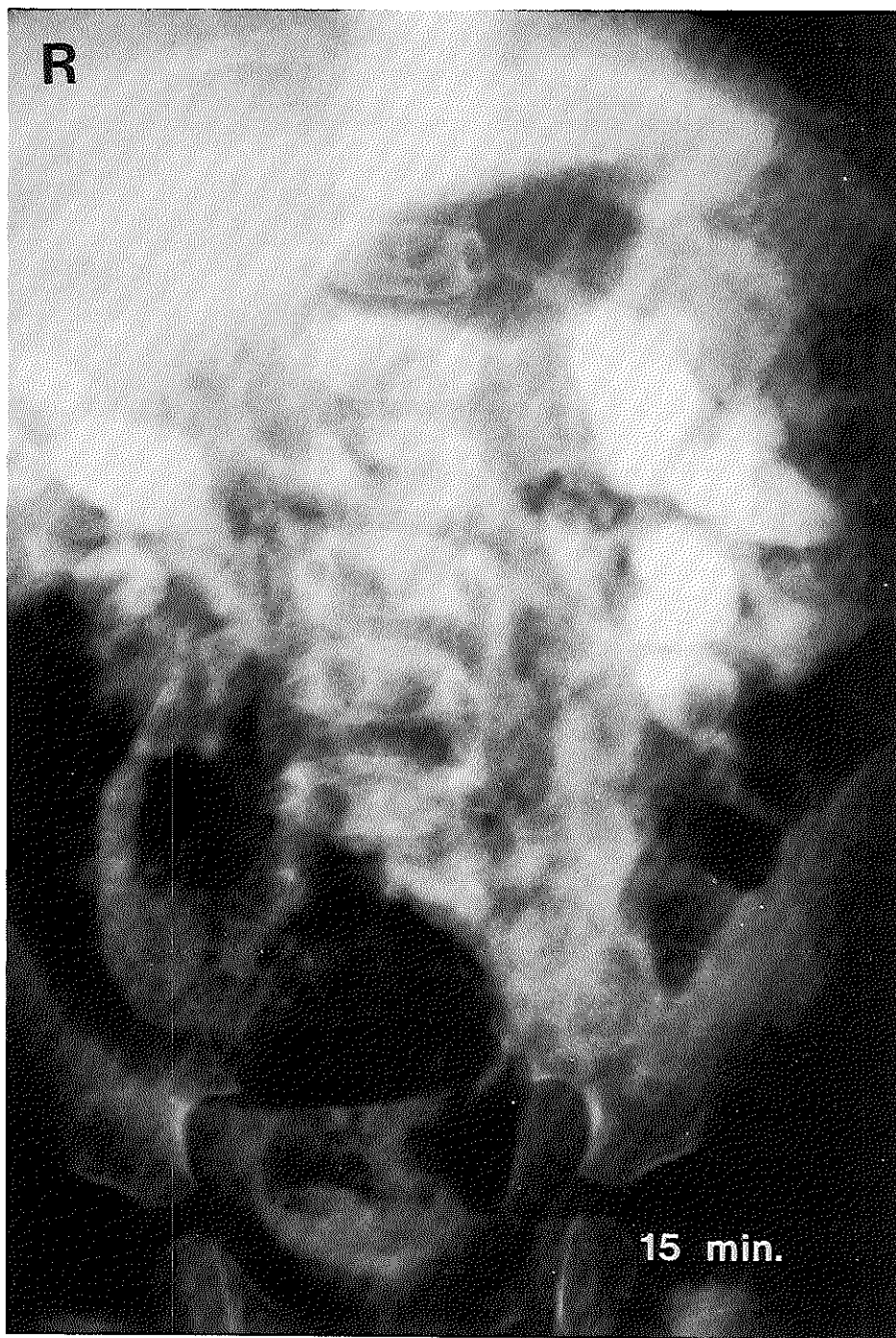


Foto 23: 15 Min. opname van IVP van patiënt 8.

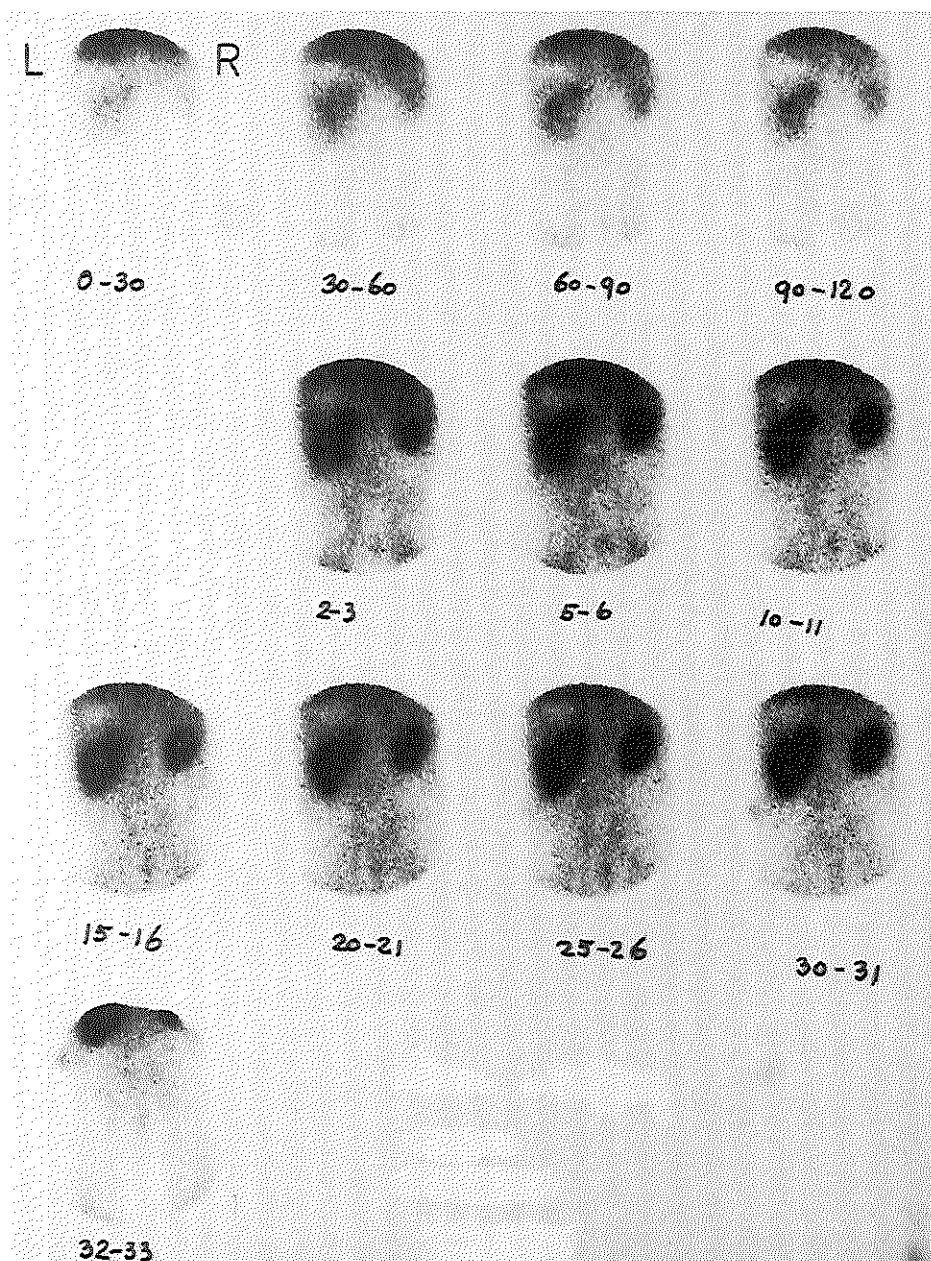


Foto 24: DTPA scan van patiënt 8.

onderzoek met 16 waarnemingen, waarbij berekend werd de correlatie tussen de uitkomst van de GFR_{scan} -berekening van 1 nier (SGFR - zie blz. 27) en de uitkomst van de 24 uren creatinine clearance van diezelfde nier.

Hoewel de eigen onderzoek methode en die van Piepsz verschillend zijn, mag uit eigen ervaring en die van Piepsz e.a. toch wel geconcludeerd worden, dat de gescheiden nierfunctieberekening met behulp van DTPA scanningonderzoek betrouwbare uitkomsten geeft.

IV. 3.3.1 Consequenties van het gescheiden nierfunctie-onderzoek.

Zoals reeds vermeld, werd bij 44 kinderen de functie van 2 nieren afzonderlijk (procentueel) met behulp van GFR_{scan} -berekeningen bepaald. Mede op grond van de bevindingen van dat onderzoek werd bij 31 (70%) van deze 44 kinderen besloten tot operatie; in totaal ondergingen 32 (69%) van de 46 kinderen (51 - 5 getransplanteerde kinderen) uit het onderzoek een operatie. De volgende soort chirurgische ingrepen werden verricht:

1. eenzijdige nefrectomie bij de patiënten no. 25, 30, 36, 40 en 41;
2. andere urologische ingrepen:
 - a. reïmplantatie
 - eenzijdig, bij patiënten no. 20, 24, 26, 28, 31, 33, 36 en 41
 - dubbelzijdig, bij patiënten no. 4, 11, 23, 32 en 37,
 - b. pyelumplastiek, bij patiënten no. 5, 6, 9, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 35, 39 en 49,
 - c. opheffen van ureterobstructie door steen, bij patiënt no. 29,
 - d. sluiten ureterocutaneostomie
 - eenzijdig, bij patiënt no. 1
 - dubbelzijdig (en bdz. reïmplantatie), bij patiënt no. 11,
 - e. opheffen uretero-ileocutaneostomie, bij patiënt no. 51;
3. vaatplastiek, bij patiënt no. 44.

Alle 5 patiënten, die nefrectomie ondergingen, worden verderop in dit hoofdstuk besproken. De patiënten 36 en 41 ondergingen behalve nefrectomie ook een reïmplantatie-operatie aan de andere zijde. Van de kinderen, die een urologische ingreep ondergingen, werd in 27 gevallen een follow-up studie gedaan, 3 à 4 maanden na de ingreep; resultaten hiervan worden beschreven in IV. 3.4.

De patiënt (no. 44) met de nierarteriestenose, die een vaatplastiek onderging, wordt apart besproken in IV. 3.5.

Bij 14 kinderen werd niet geopereerd; bij 6 van deze kinderen werd hiervoor juist op grond van de scanbevindingen gekozen (no. 3, 19, 27, 34, 38 en 43). De overige 8 niet geopereerde kinderen behoorden op patiënt 42 na tot de groep kinderen, bij wie de boven beschreven gescheiden creatinine clearances werden verricht, om de betrouwbaarheid van de GFR_{scan} -berekening na te gaan.

Aan de hand van enkele patiëntenvoorbeelden wordt de indicatie resp. contra-indicatie tot opereren toegelicht:

1. Patiënt 15 was een meisje van 9 jaar, dat vanaf haar 5e jaar regelmatig buikpijnaanvallen had, voornamelijk aan de linker kant gelocaliseerd. Zij was door meerdere artsen onderzocht; steeds werd geen verklaring voor de pijn gevonden. Tenslotte werd een IVP gemaakt, waarop een wat wijd pyelum zichtbaar was aan de linker kant; foto 25 laat de 15 min. opname van dit IVP zien; er werd gedacht aan de mogelijkheid van subpelviene stenose, doch men was hiervan niet geheel overtuigd. Een DTPA scan toonde daarentegen een wel overtuigend beeld van obstructie op de pyelo-ureterale overgang links (foto 26); op deze foto is op het 5 min. plaatje links nog een radioactief-arm ("koud") gebied in de pyelumstreek te zien, terwijl aan de rechter kant al radioactiviteit in de ureter zichtbaar is; het 25 min. plaatje laat nog een linker nier vol radioactiviteit zien, terwijl de rechter nier de meeste radioactiviteit al heeft uitgescheiden; de GFR_{scan} -berekening voor de linker nier was overigens 50%. Besloten werd tot pyelumplastiek aan de linker kant.
2. Patiënt 19 was een jongen van 1 jaar en 11 maanden. Hij was vanaf de zuigelingenleeftijd bekend met beiderzijdse pyelonefritis als gevolg van vesico-ureterale reflux. Op 1 jarige leeftijd onderging hij een dubbelzijdige reïmpantatie-operatie. Bij post-operatieve röntgencontrole waren duidelijk pyelonefritische veranderingen te zien aan beide kanten, en bestond bovendien verdenking op schrompeling van de rechter nier (foto 27 laat een 15 min. opname van het IVP zien). Het feit, dat er recidiverende urineweginfecties waren, samen met de verdenking op schrompelnier rechts, waren voor de behandelend uroloog een indicatie tot nefrectomie rechts. Na DTPA scanningonderzoek werd echter van opereren afgezien. Foto 28 laat de DTPA scan van de patiënt zien. Zijn serum creatinine was $48,5 \mu\text{mol/l}$; de $GFR_{formule}$ bedroeg $72,2 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de GFR_{scan} -berekening voor de rechter nier was 23%. Dit betekende, dat, wanneer nefrectomie rechts zou gebeuren, de restfunctie van de linker nier, die ook al beschadigd was, mogelijk slechts $55,6 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$ zou zijn. De jongen werd derhalve intensief antibacterieel behandeld.
3. Patiënt 42 was een jongen van 2 jaar en 10 maanden, bij wie in de loop van zijn eerste levensjaar nierinsufficiëntie werd vastgesteld, vermoedelijk als gevolg van een hypoplastische of dysplastische nier aan de rechter en mogelijk agenesie aan de linker kant. Op een IVP was bij herhaling alleen maar een zeer vage uitscheiding van contrast aan de rechter kant te zien; er bestond geen vesico-ureterale reflux; bij cystoscopie werden echter 2



Foto 25: 7 Min. opname van IVP van patiënt 15 (prae-operatief).

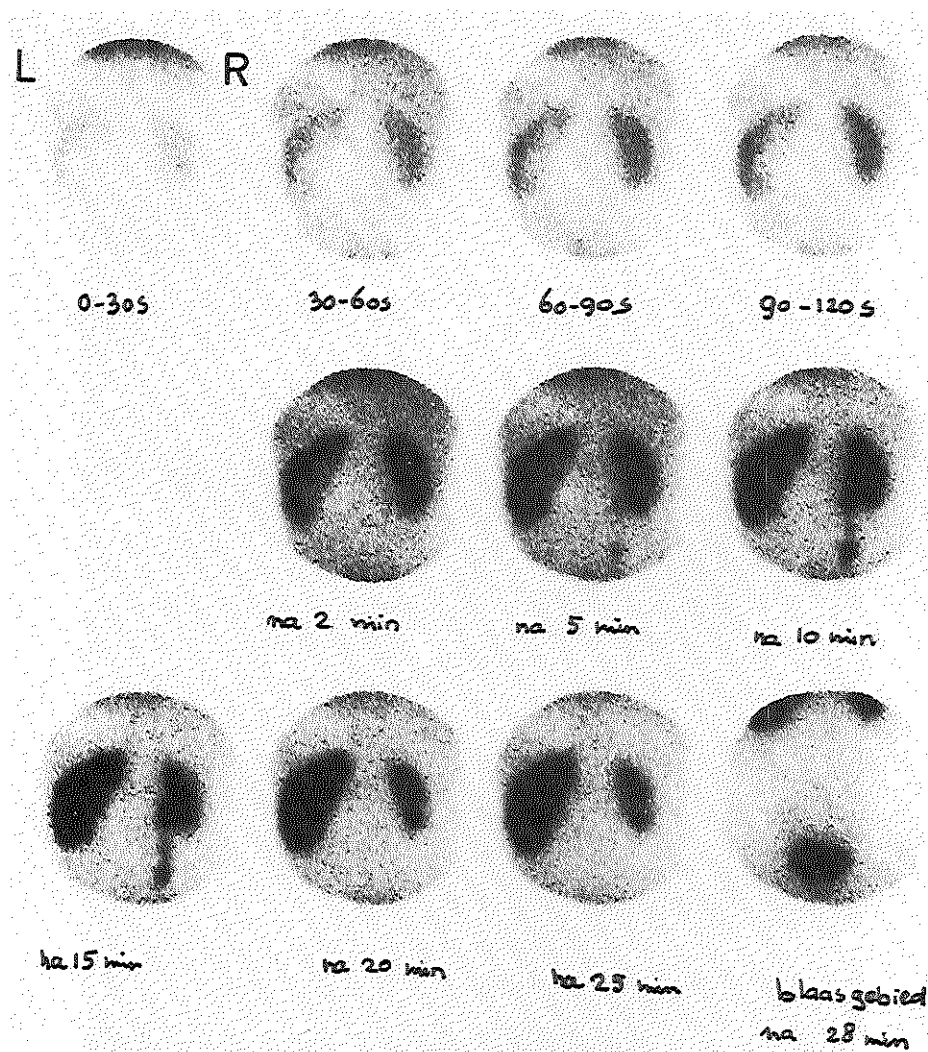


Foto 26: DTPA scan 1 van patiënt 15 (prae-operatief).

uretermonden gezien; bij retrograad onderzoek werd slechts over een kort traject contrast in de linker ureter gezien. In het kader van onderzoek (naar o.a. geschiktheid) voor evt. latere niertransplantatie werd een DTPA scan gemaakt. Hierop (foto 8) was te zien, dat er toch enige perfusie van een bestaande linker nier was. Het serum creatinine van de jongen was $192 \mu\text{mol/l}$; $\text{GFR}_{\text{formule}}$ bedroeg $18,7 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de GFR_{scan} -berekening voor de linker nier kwam uit op 20%. Dit betekent, dat de linker nier een GFR zou hebben van $3,7 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Het is

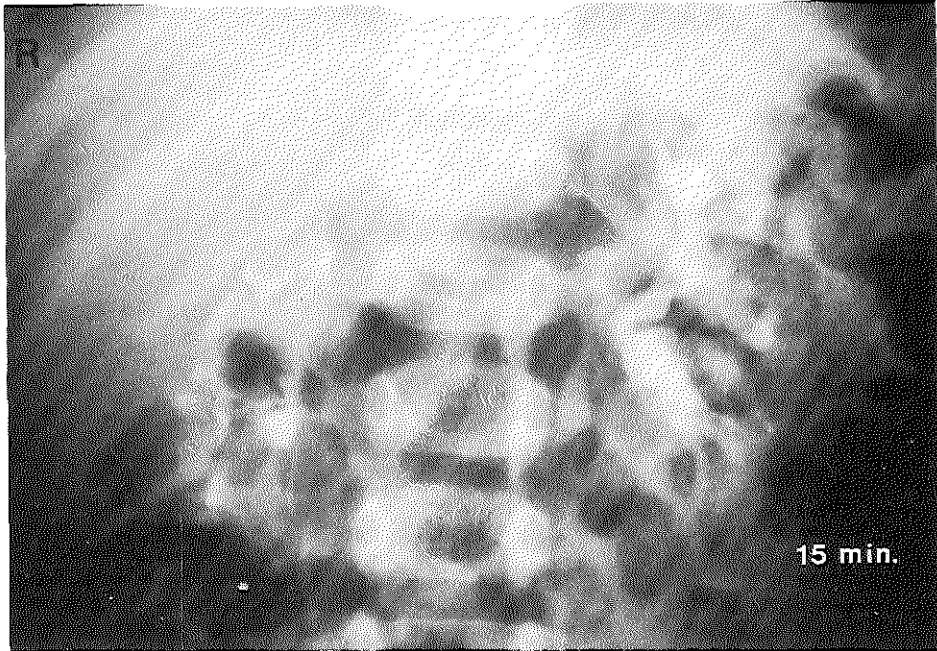


Foto 27: 15 Min. opname van IVP van patiënt 19.

op foto 8 duidelijk te zien, dat bij een dergelijk slechte nierfunctie als bij deze patiënt er een sterke, en ook in diverse gebieden wisselende achtergrondactiviteit bestaat. Dit betekent, dat de procentuele functieberekening bij dergelijke patiënten mogelijk onnauwkeuriger is, dan bij patiënten met betere functie; in absolute zin zal dit echter geen grote verschillen opleveren. Stel dat de functie van de linker nier van deze patiënt bijvoorbeeld òfwel 10% òfwel 30% geweest zou zijn, dan zou de absolute functie van de linker nier òf 1,9 òf 5,6 ml./min./1,73 m² geweest zijn; in beide gevallen maakt dit ten opzichte van 3,7 ml./min./1,73 m² niet veel uit. Dat deze patiënt 42 niet geopereerd werd, behoeft uiteraard geen nadere uitleg.

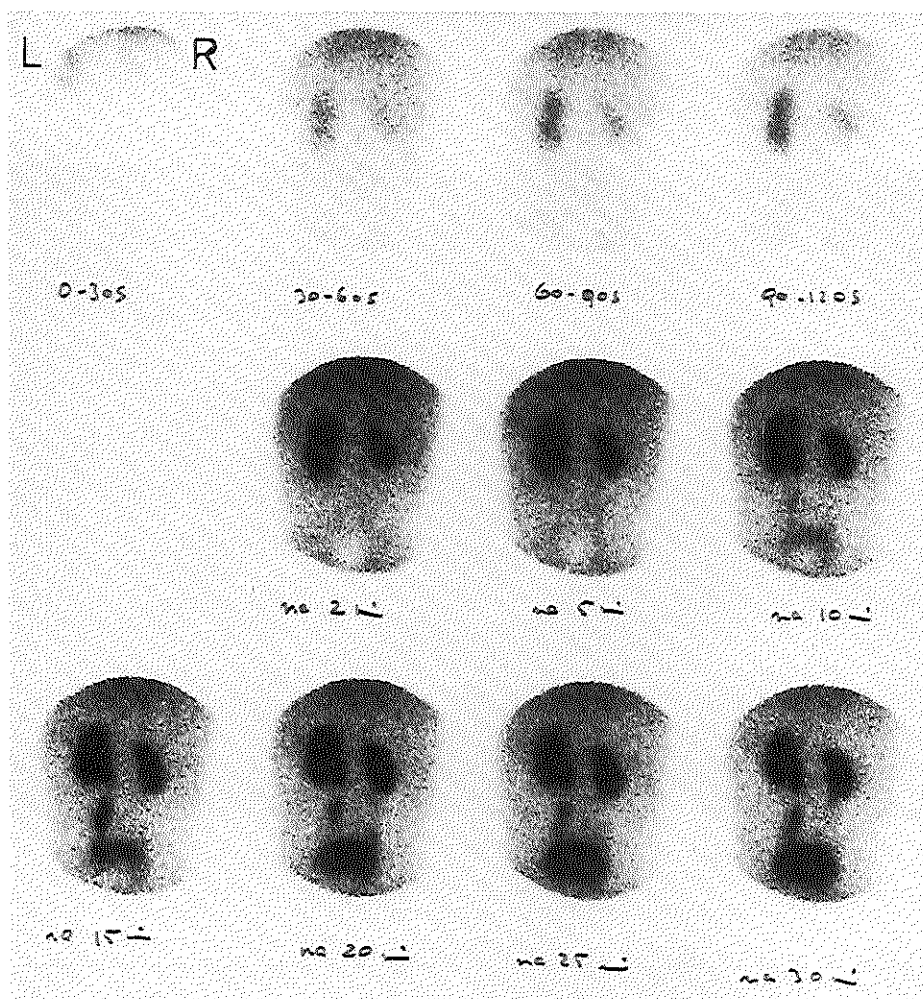


Foto 28: DTPA scan van patiënt 19.

IV. 3.3.1.1 Nefrectomie bij 5 patiënten. Bespreking van de functie, grootte en pathologische anatomie van de betreffende nieren.

De patiënten 25, 30, 36, 40 en 41 kwamen mede op grond van de GFR_{scan} -bevindingen in aanmerking voor nefrectomie. Alle patiënten zullen achtereenvolgens besproken worden wat betreft indicatie tot nefrectomie, restfunctie na de ingreep, pathologische anatomie en grootte van de nier. Aan de pathologische anatomie werd speciale aandacht geschonken. De

betreffende genefrectomeerde nier werd gewogen, wat betreft lengte en breedte gemeten, en overlangs doorgesneden. De ene helft van de nier werd gebruikt voor routine onderzoek; van de andere helft werden speciale grote coupes gemaakt (zoals hersen coupes), van mediaal naar lateraal met een afstand van $\frac{1}{2}$ mm. = 500μ tussen de verschillende coupes. Van mediaal naar lateraal werden de coupes genummerd van 1 tot 6 à 7. De preparaten werden als bij het routine onderzoek gekleurd. Samen met de patholoog-anatoom werden alle preparaten zowel macroscopisch als microscopisch bekeken.

1. *Patiënt 25*

was een jongen van 15 jaar, die op 12 jarige leeftijd voor 't eerst geopereerd werd aan de linker nier wegens nefrolithiasis (bij proteus infecties); er werd toen pyelolithotomie en nefrotomie links gedaan om een koraalsteen te verwijderen; er bleven enkele restconcrementen achter. Op 15 jarige leeftijd bleken deze duidelijk in omvang te zijn toegenomen; er was toen ook weer opnieuw urineweginfectie, veroorzaakt door proteus bacteriën. Foto 29 toont het 15 min. IVP van deze jongen; foto 30 de DTPA scan; het serum creatinine bedroeg $65,5 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ was $107 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de GFR_{scan} -berekening voor de linker nier was 33%. Op grond van vooral de klinische gegevens, samen met deze functie informatie werd besloten tot nefrectomie links. 6 Dagen na operatie werd opnieuw de nierfunctie bepaald: serum creatinine $68,5 \mu\text{mol/l}$; $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $102 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; precies 4 maanden na de ingreep was het serum creatinine $94,5 \mu\text{mol/l}$ en bedroeg de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $74,5 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. 9 Maanden na operatie was het serum creatinine $94 \mu\text{mol/l}$ en bedroeg de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $75,6 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. De genefrectomeerde nier was 9 cm. lang en 5 cm. breed; in het PA-verslag werd niet het gewicht vermeld; in het pyelum bevonden zich enkele stenen; foto 31 laat de macroscopie van de 5e coupe van de nier van patiënt zien; het litteken van de vroegere operatie is te zien. Wat betreft de microscopie bleek het pyelum gedeeltelijk aanwezig, gedeeltelijk verdwenen; vlak onder het pyelum was een vrij dicht rondkernig infiltraat te zien met toename van bindweefsel; het beeld pastte bij dat van een chronische pyelonefritis.

2. *Patiënt 30*

was een meisje van 10 maanden met urineweginfectie, slechte uitscheiding van contrast aan de linker kant op het IVP en vesico-ureterale reflux links; foto 32 laat het 15 min. IVP en foto 33 de DTPA scan van deze patiënt zien; het serum creatinine bedroeg $33 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ was $80 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$ en de GFR_{scan} -berekening voor de linker nier slechts

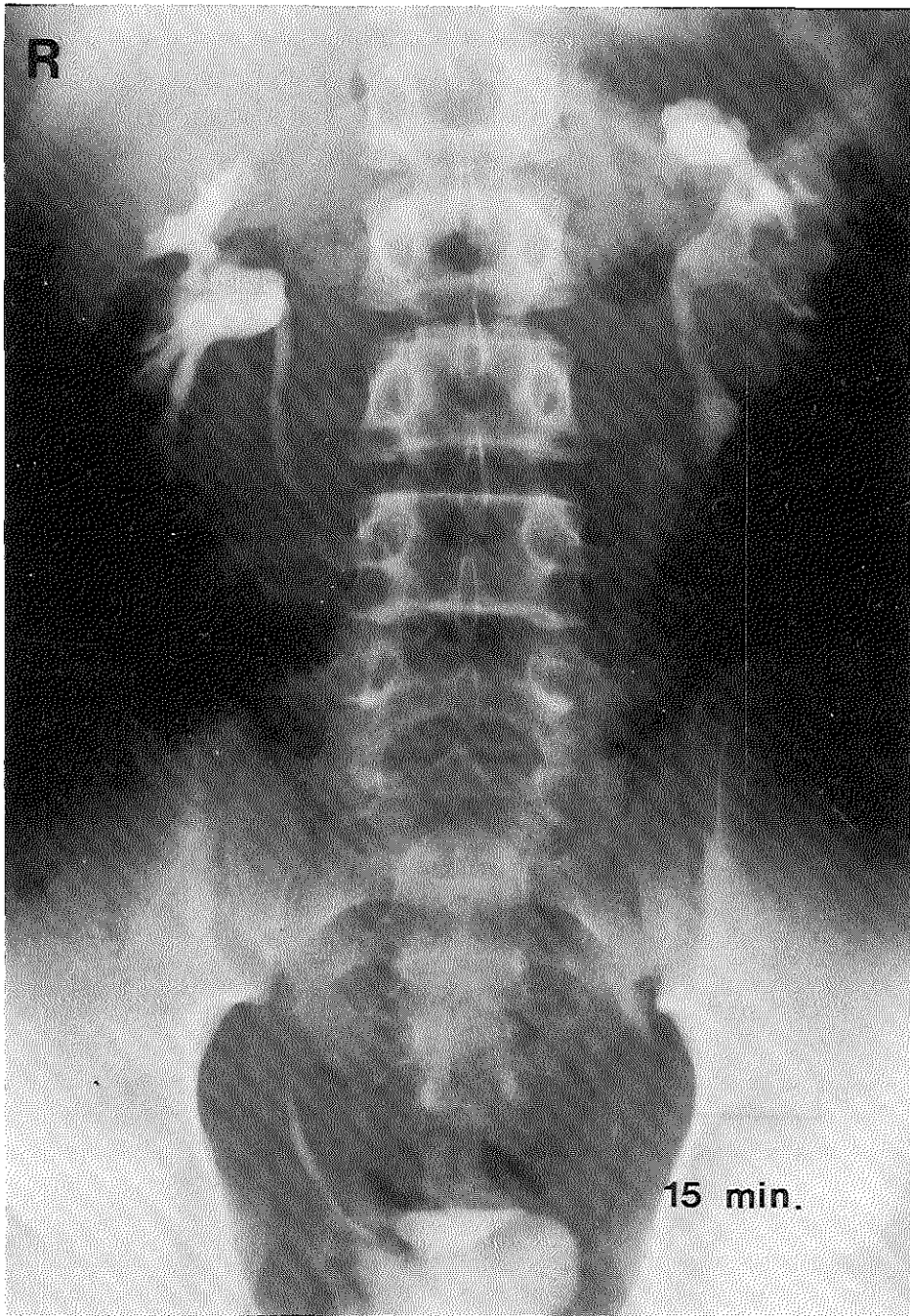


Foto 29: 15 Min. opname van IVP van patiënt 25.

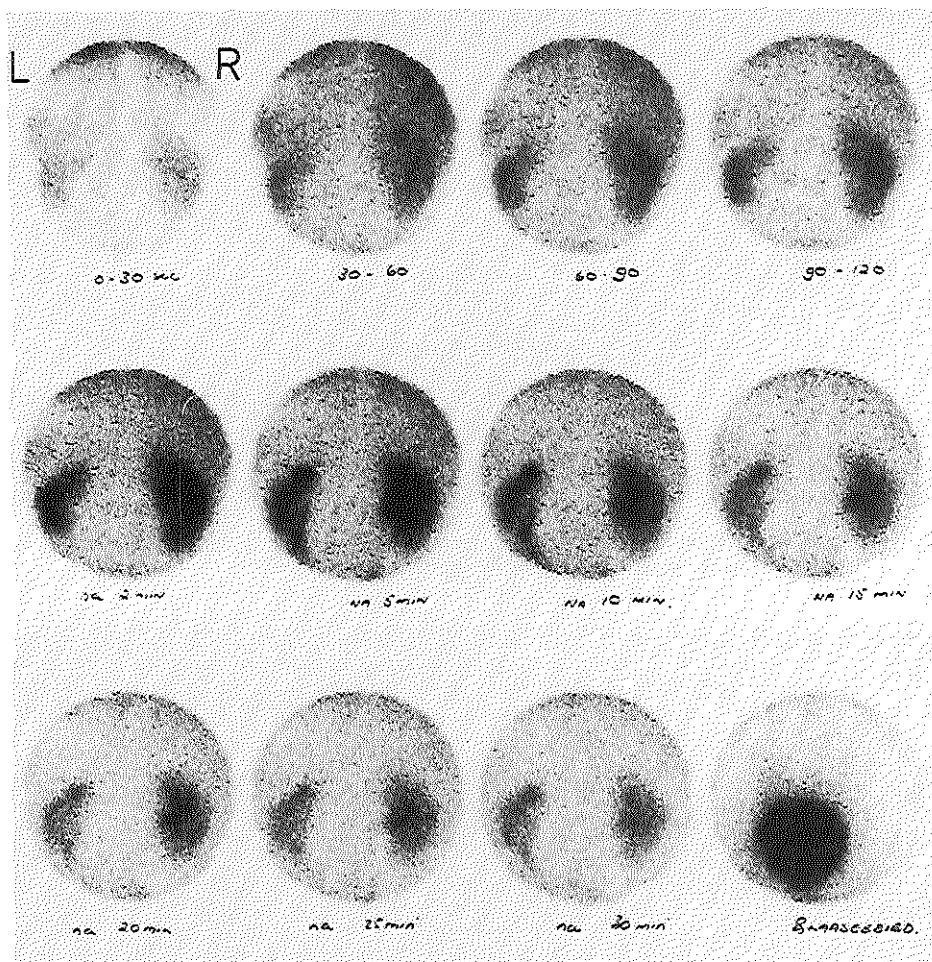


Foto 30: DTPA scan van patiënt 25.

8%. Besloten werd tot nefro-ureterectomie links, vooral op grond van de zeer slechte functie van de linker nier. 6 Dagen na operatie werd opnieuw nierfunctie-onderzoek gedaan; het serum creatinine was toen $29,5 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}} 90,1 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. $3\frac{1}{2}$ Maand na operatie was het serum creatinine $33 \mu\text{mol/l}$ en de $\text{GFR}_{\text{formule}} 86,2 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. Van deze patiënt was de genefrectomeerde nier 5,5 cm. lang en 2,5 cm. breed; de nier woog 18 gram. Foto 34 laat de 2e van de macroscopische coupes van de nier zien; er lijkt nog heel wat weefsel aanwezig te zijn. De microscopie van deze coupe toonde echter een diffuus beeld van pyelonefritis; de foto's 35, 35A, 35B en 35C laten dit in verschillende ver-

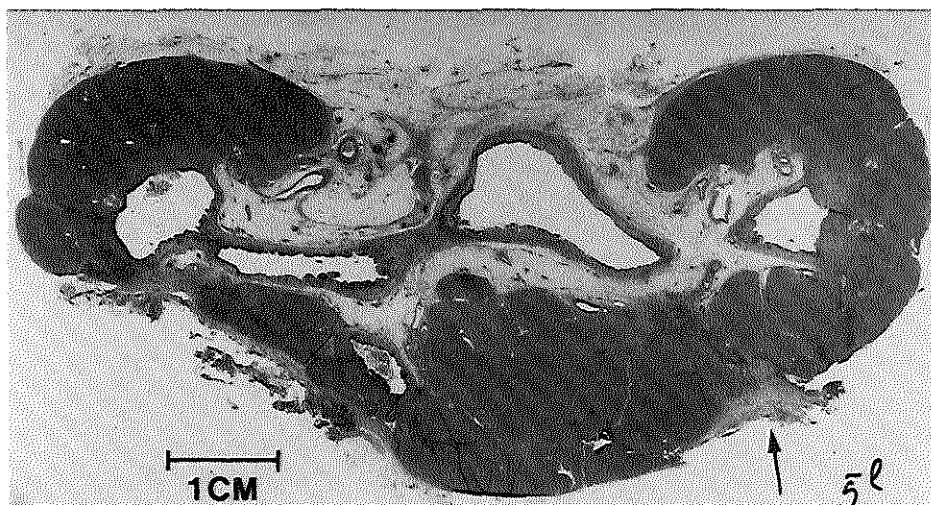


Foto 31: Macroscopische coupe van de genefrectomeerde linker nier van patiënt 25; de pijl geeft aan het litteken van de vroegere nefrolithotomie-operatie.

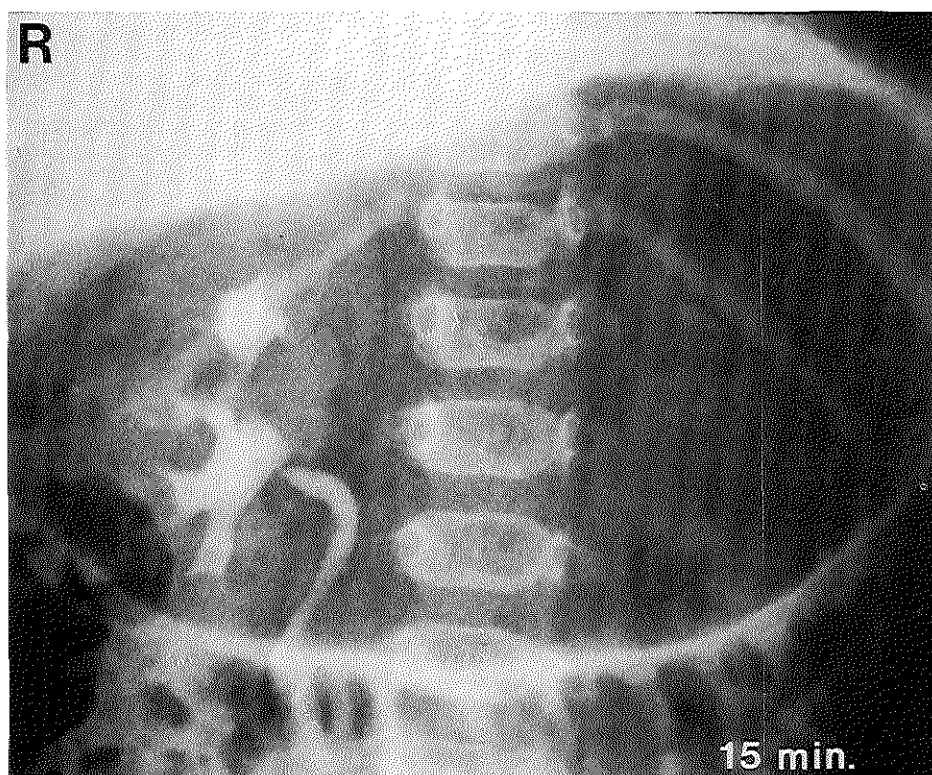


Foto 32: 15 Min. opname van IVP van patiënt 30.

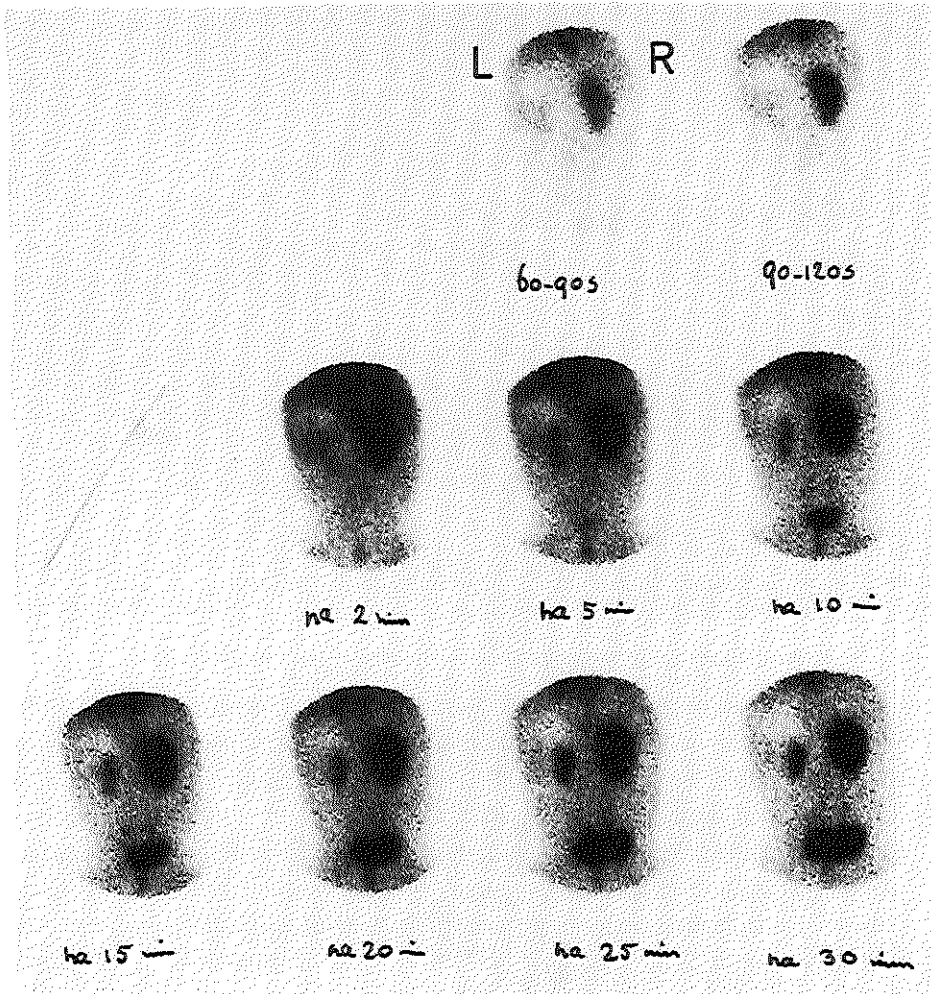


Foto 33: DTPA scan van patiënt 30.

grotingen zien; er waren vrijwel geen functionerende glomeruli meer aanwezig; op veel plaatsen kwamen lymfatische follikels voor; dit laat zich zowel op de macroscopische alsook op de microscopische afbeeldingen zien; dysplastische kenmerken zoals kraakbeenhaardjes werden echter niet gezien. Er was hier dus sprake van ernstige pyelonefritis door reflux.

3. Patiënt 36

was een jongen van 1 jaar en 2 maanden met urineweginfectie; bij intraveneuze pyelografie werd vrijwel geen uitscheiding aan de rechter kant gezien en bij cystografie vesico-ureterale reflux aan beide kanten (rechts

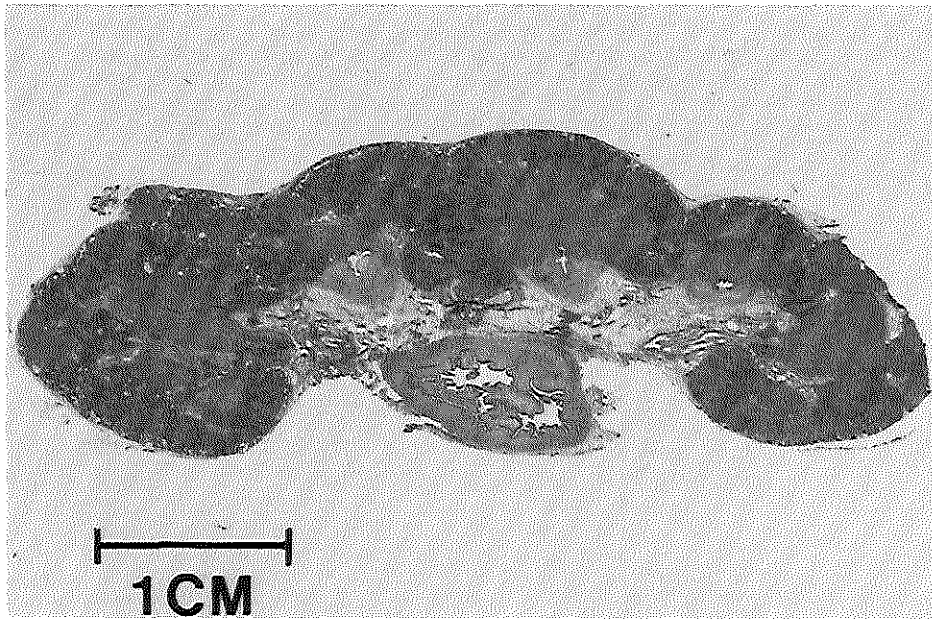


Foto 34: Macroscopische coupe van de genefrectomeerde linker nier van patiënt 30.

sterker dan links); foto 36 (A, B) laat boven het 15 min. IVP zien, onder het cystogram; foto 37 is de DTPA scan van deze patiënt; zijn serum creatinine was $54 \mu\text{mol/l}$; zijn $\text{GFR}_{\text{formule}}$ bedroeg $56 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de GFR_{scan} -berekening voor de rechter nier kwam uit op 14%. Met name op grond van deze slechte functie van de rechter nier werd besloten tot nefroureterectomie rechts; tegelijk werd reïmplantatie links uitgevoerd. 5 Dagen na operatie was er een serum creatinine van $105 \mu\text{mol/l}$ en een $\text{GFR}_{\text{formule}}$ van $28,8 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; ruim 3 maanden na operatie bedroeg het serum creatinine $60,5 \mu\text{mol/l}$ en was de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $53,6 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. De genefrectomeerde nier van deze patiënt was 3,5 cm. lang; het gewicht was slechts 3 à 4 gram. Foto 38A en 38B laten de macroscopische coupes 1 (38A) en 3 (38B) van deze nier zien. De eerste coupe laat meer van het pyelum, de tweede meer van de schors van de nier zien. Het microscopisch beeld liet pyelum en calices zien met soms wat geprikkeld overgangsepitheel met in de omgeving opvallend veel fibrose en spaarzaam rondkernig infiltraat; interstitieel, vooral in het medullaire gebied, was er uitgebreide fibrosering; multifocaal was er sterke atrofie van het nierparenchym; ook kwamen er vrij normale stukken nierweefsel voor; dysplastische kenmerken werden niet gezien. De diagnose werd gehouden op kleine nier (hypoplasie) met chronisch weinig actieve pyelonefritis.

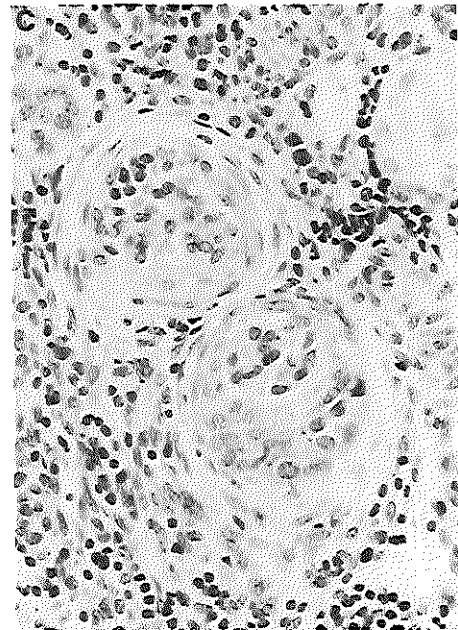
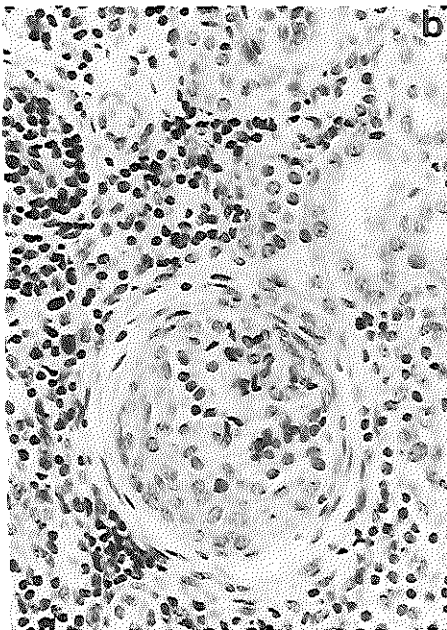
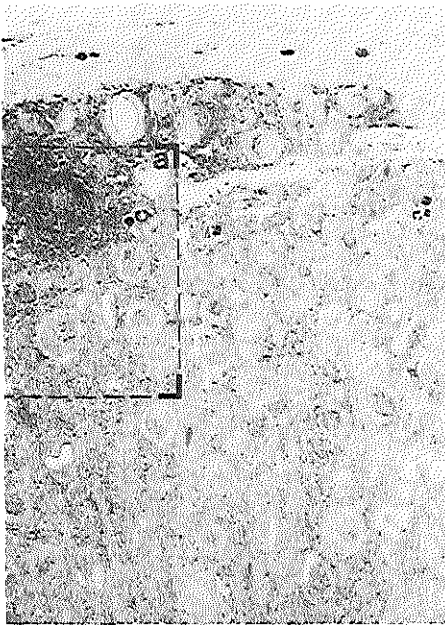


Foto 35: Microscopie van de nefrectomeerde nier van patiënt 30; overzichtopname (vergroting 45x).

Foto 35A: Detailopname van foto 35; ernstig lymfocytair infiltraat (vergroting 110x).

Foto 35B: Detailopname van foto 35A (vergroting 280x).

Foto 35C: Enkele ten gronde gegane glomeruli (vergroting 280x).

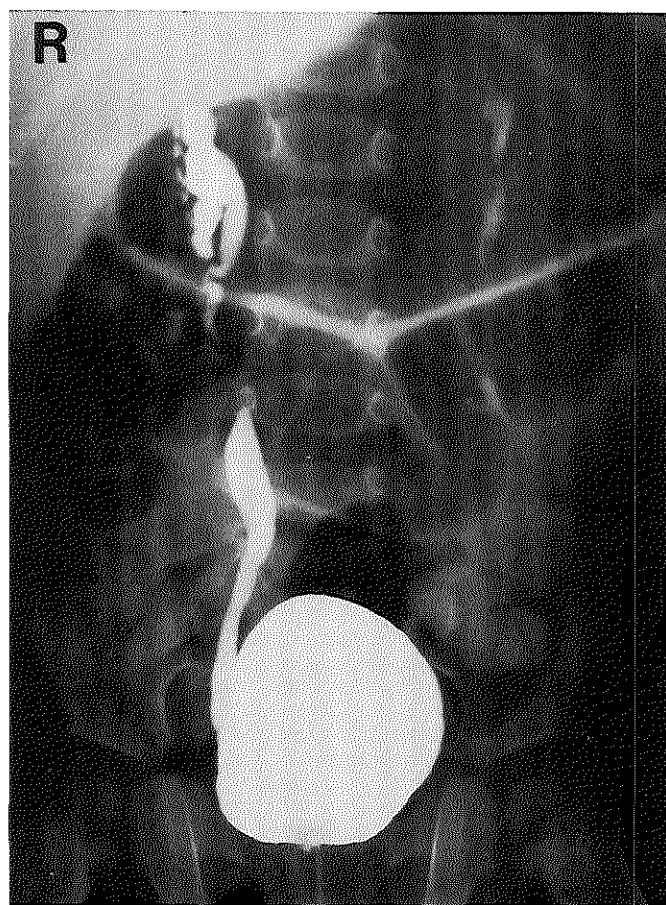
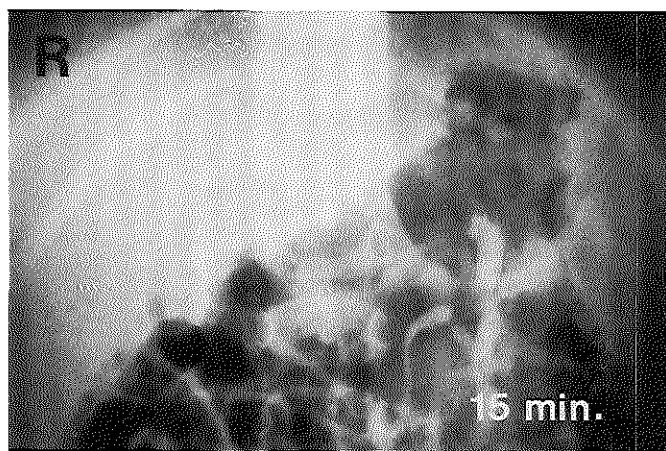


Foto 36: Boven 15 min. opname van IVP, onder cystogram van patiënt 36.

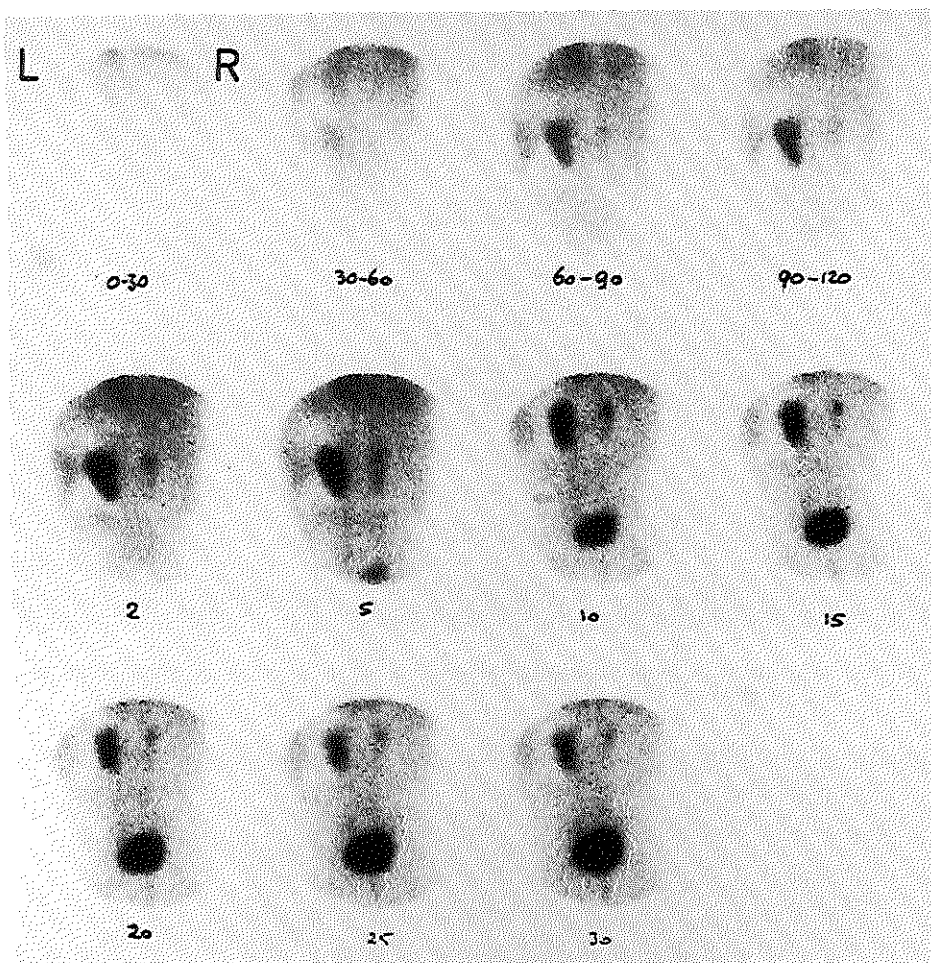


Foto 37: DTPA scan van patiënt 36.

4. Patiënt 40

was een meisje van 5 jaar en 9 maanden. Op de leeftijd van 4 maanden werd bij haar een dubbelsysteem links met nauwelijks functionerende bovenpool en ureterocèle vastgesteld; vervolgens reflux aan de rechter kant en aan de linker kant in het onderste systeem. De ureterocèle werd toen geresecteerd, verder vond heminefrectomie links plaats en in dezelfde zitting ook nog reïmpplantatie beiderzijds. De jaren daarop ontwikkelde zich een toenemende hydronefrose links; verder bleef er het probleem van recidiverende urineweginfecties. Foto 39 laat het 60 min. IVP van deze

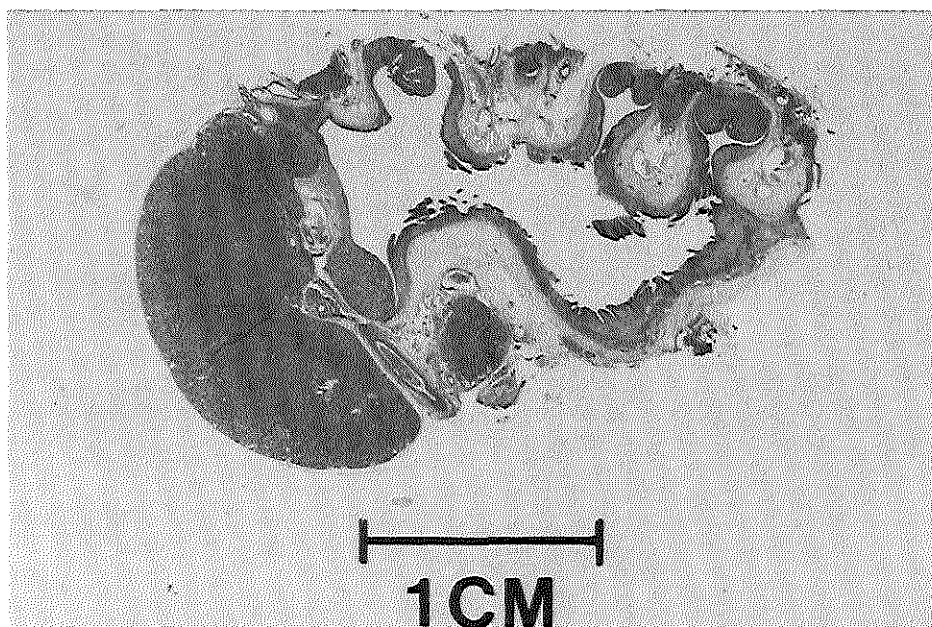


Foto 38A: Macroscopische coupe 1 van de genefectomeerde rechter nier van patiënt 36; duidelijk beeld van het pyelum te zien.

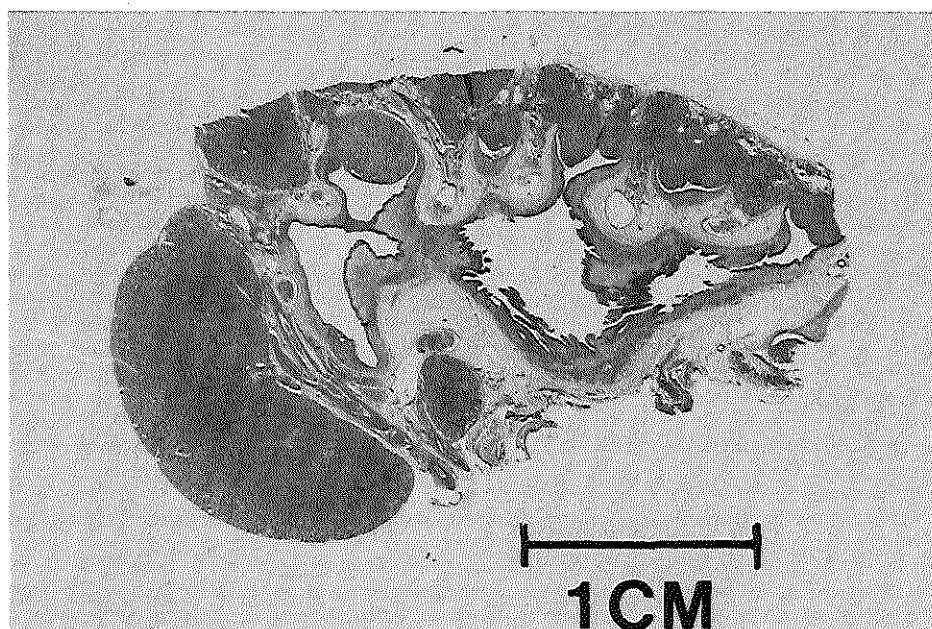


Foto 38B: Macroscopische coupe 2 van de genefectomeerde nier van patiënt 36; schors in deze coupe duidelijker te zien.

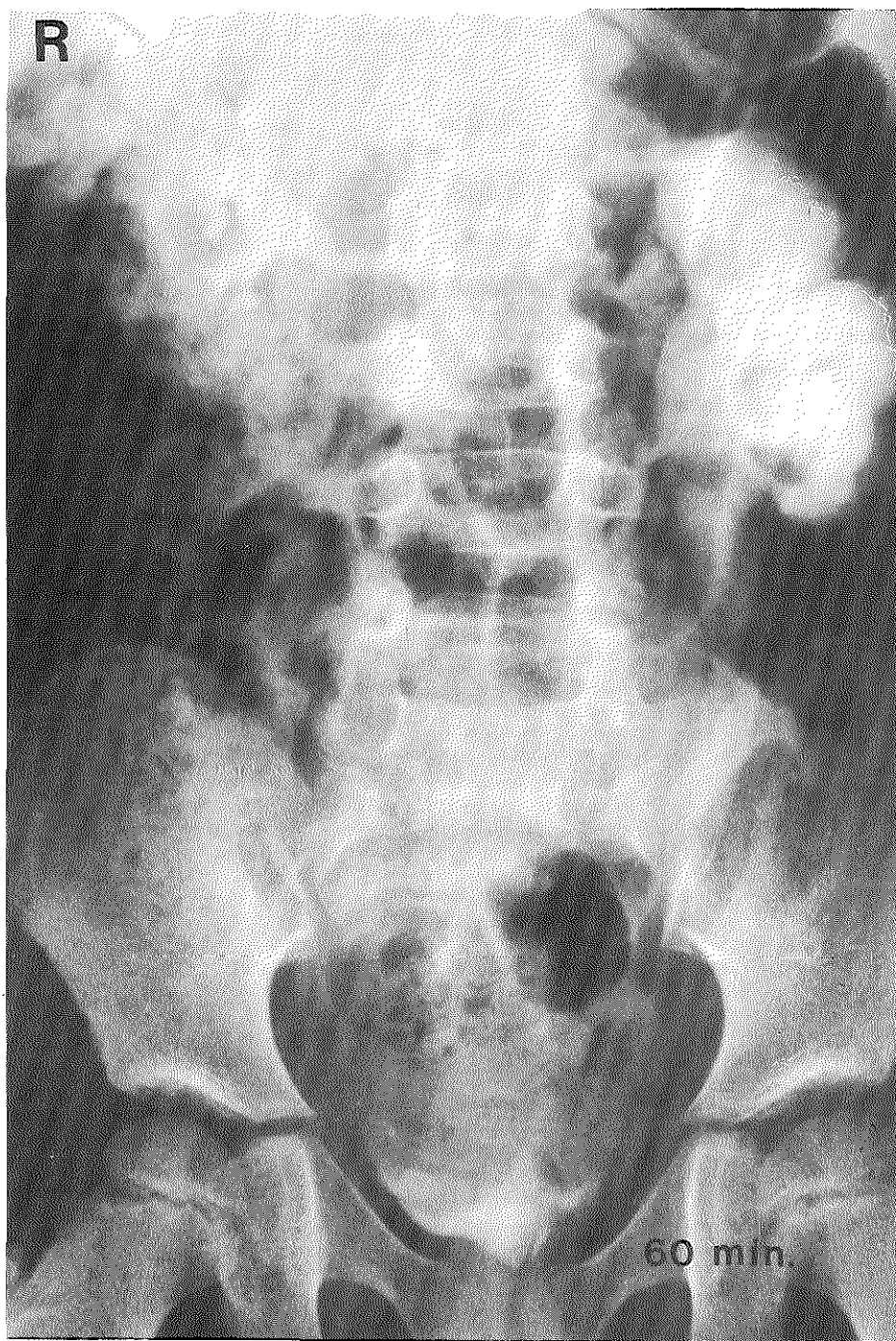


Foto 39: 60 Min. opname van IVP van patiënt 40.

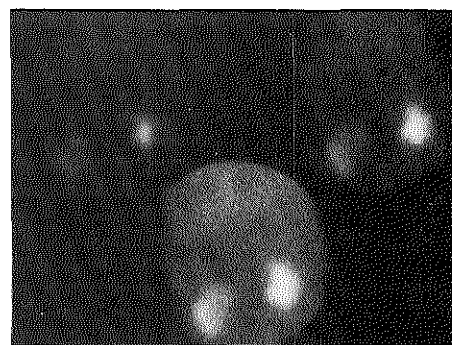
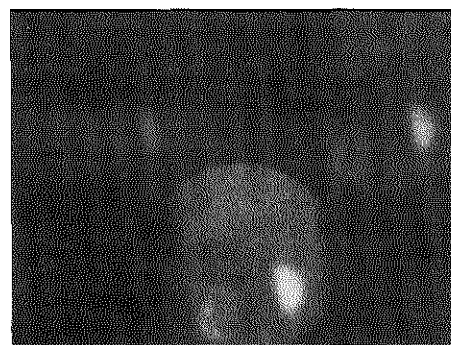
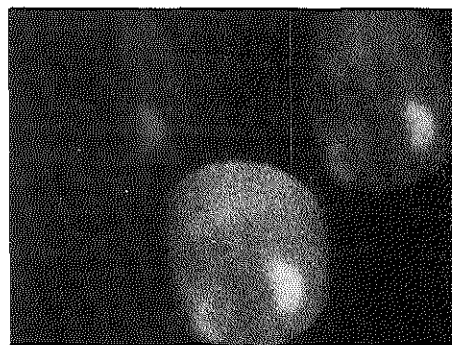
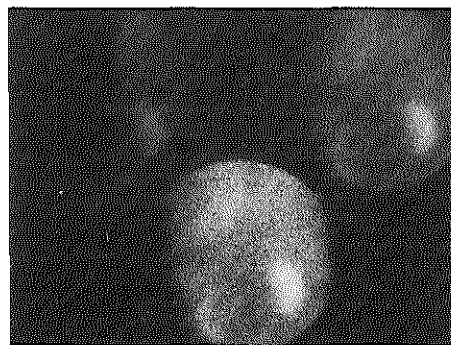
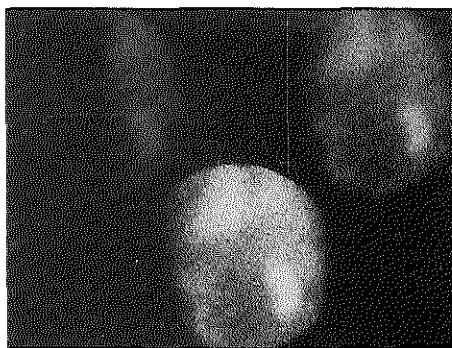
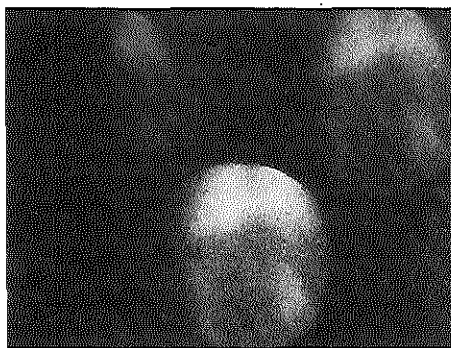


Foto 40A, B: 12 Polaroidopnamen van het DTPA scanningonderzoek van patiënt 40.

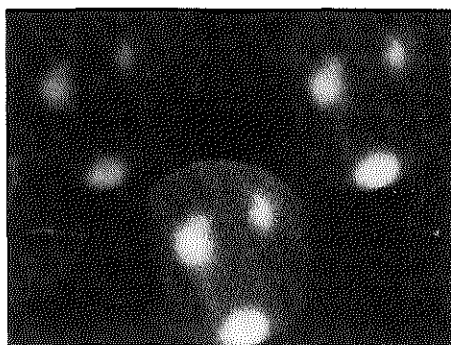
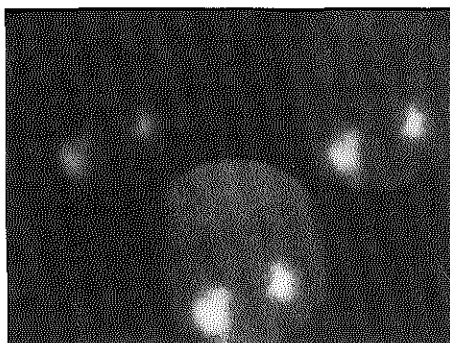
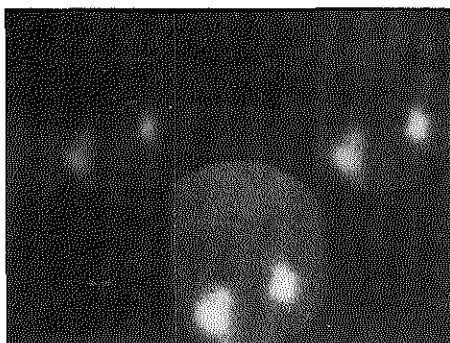
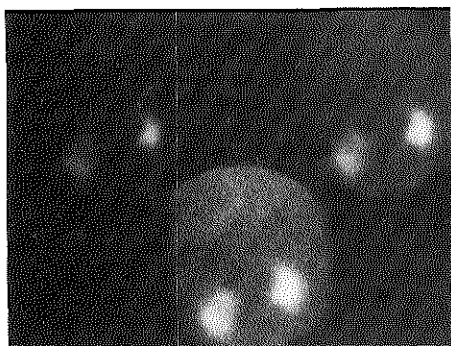


Foto 40A, B: 12 Polaroidopnamen van het DTPA scanningonderzoek van patiënt 40.

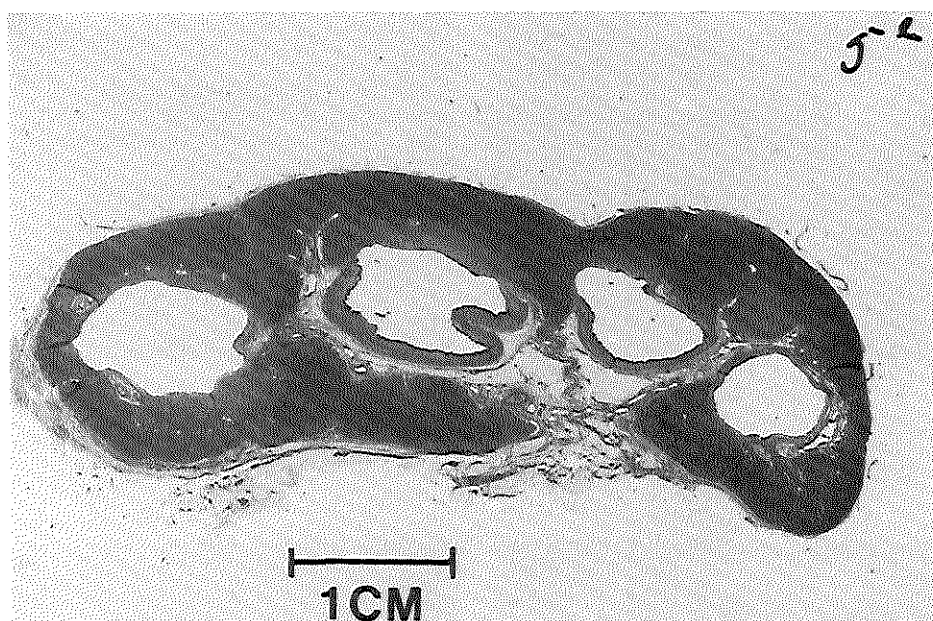


Foto 41: Macroscopische coupe van de genefrectomeerde linker nier van patiënt 40.

patiënt zien; de foto's 40A en 40B de DTPA scan (afbeeldingen van de polaroidopnames - de röntgenplaat was mislukt). Haar serum creatinine was $43 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $98,1 \text{ ml./min./1,73 m}^2$. De GFR_{scan} -berekening voor de linker nier kwam uit op 18%. Dit gegeven en de recidiverende infecties deden besluiten nefrectomie uit te voeren. 5 Dagen na operatie was er een serum creatinine van $41,5 \mu\text{mol/l}$ en een $\text{GFR}_{\text{formule}}$ van $101,7 \text{ ml./min./1,73 m}^2$. 8 Maanden na operatie was het serum creatinine $54 \mu\text{mol/l}$ en bedroeg de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $81,8 \text{ ml./min./1,73 m}^2$. De genefrectomeerde (halve) nier woog 45 gram en had een lengte van 6,5 cm. en een breedte van 4,5 cm.; foto 41 laat de 5e van de macroscopische coupes zien; deze afbeelding en de microscopie ervan toonde een opvallende hydronefroze met duidelijke atrofie van het nierparenchym, dat hier en daar nog maar 2 à 3 mm. breed was; er was een opvallend zeer smalle medulla ten opzichte van de schorsdikte; de schors liet hier en daar toch nog redelijk uitzijnde glomeruli zien; op diverse plaatsen werd in het parenchym rondkernig infiltraat gezien. De diagnose werd gesteld op sterke hydronefroze en tekenen van chronisch weinig actieve pyelonefritis.

5. Patiënt 41

was een meisje van 13 jaar met recidiverende urineweginfecties; bij haar



Foto 42: 15 Min. opname van IVP van patiënt 41.

werd beiderzijds pyelonefritis en beiderzijds vesico-ureterale reflux vastgesteld; de linker nier leek op het IVP aanzienlijk kleiner dan de rechter.

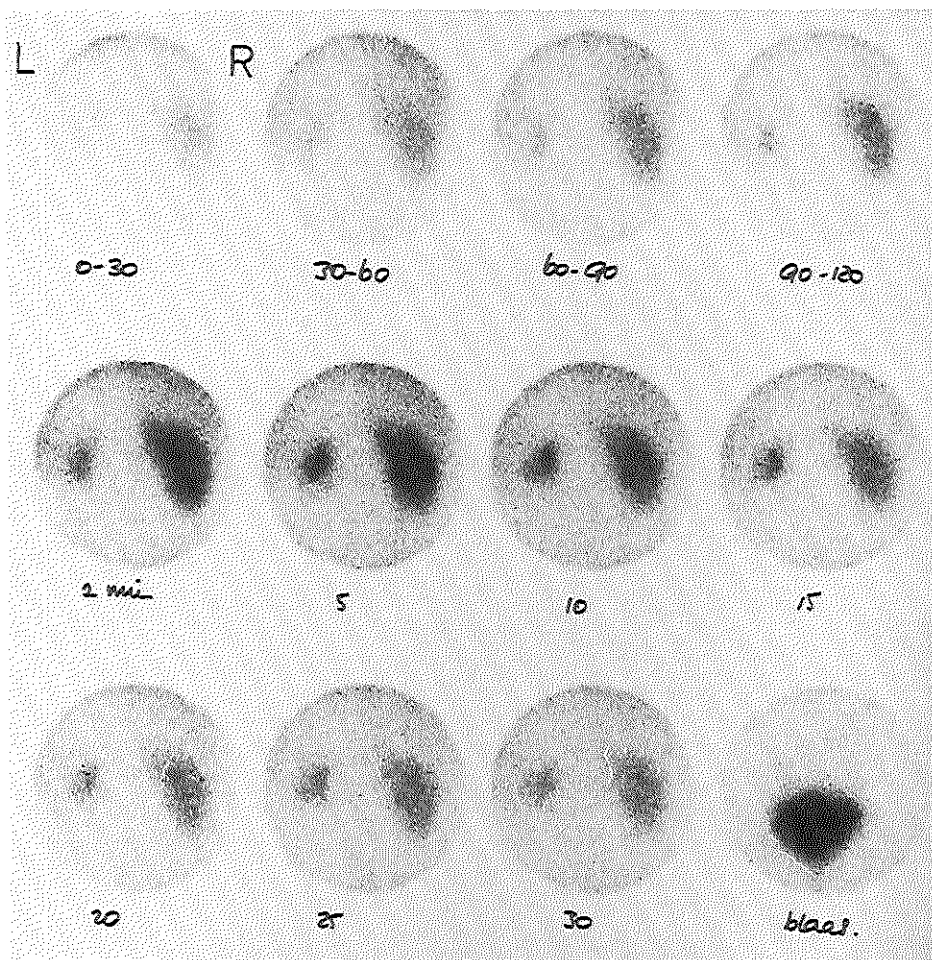


Foto 43: DTPA scan van patiënt 41.

Foto 42 laat de 15 min. opname van het IVP van deze patiënt zien; foto 43 laat de DTPA scan zien; het serum creatinine bedroeg $71,5 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ was $94,6 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de GFR_{scan} -berekening voor de linker nier kwam op 9%. Uiteraard werd hierop besloten tot nefroureterectomie links, terwijl in dezelfde zitting een reïmplantatie operatie rechts werd uitgevoerd. 6 Dagen na de ingreep was het serum creatinine $70 \mu\text{mol/l}$ en bedroeg de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $96,7 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$. De genefrectomeerde nier van deze patiënt woog 48 gram; de lengte werd helaas niet beschreven in het PA-verslag. Foto 44 laat de 6e macroscopische coupe zien van deze nier. Er is een duidelijke hydronefrose met wisselende atrofie van

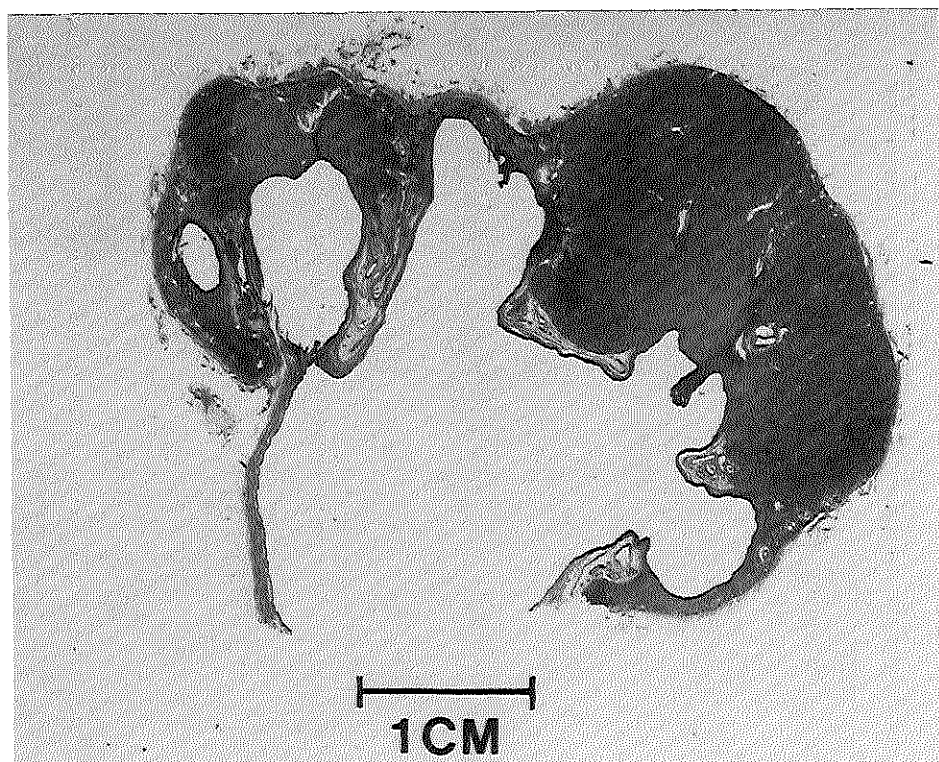


Foto 44: Macroscopische coupe van de nefrectomeerde linker nier van patiënt 41.

het parenchym. Het microscopisch onderzoek van deze nier toonde zowel in het pyelum als in de calices veel rondkernig infiltraat, hier en daar zelfs met lymffollikels; hier en daar in het parenchym waren plekken met zeer sterke atrofie met dilatatie van tubuli; interstitieel was er uitgebreide fibrose met infiltratie door rondkernigen; ook waren er nog enkele gebiedjes met meer intact nierweefsel. De diagnose werd gesteld op sterke hydronefrose en chronische pyelonefritis met ernstige atrofische veranderingen.

De boven beschreven gegevens van deze 5 patiënten staan nog eens samengevat in de volgende tabel (tabel 4).

Geen van deze 5 patiënten heeft na de nefrectomie een nierfunctievermindering, groter dan die kon worden verwacht, te zien gegeven. De kort na operatie min of meer gelijk gebleven functies kunnen vermoedelijk worden verklaard door de post-operatieve immobilisatie met mogelijk minder creatini-

Tabel 4.

Overzicht van de 5 patiënten, bij wie mede op grond van gescheiden nierfunctie-onderzoek, besloten werd tot nefrectomie.

patiënt	geslacht en leeftijd (in jaren)	GFR _{formule} prae-op. (ml./min. /1,73 m ²)	GFR _{scan} voor genefrecto- meerde nier prae-op. (%)	GFR _{genefrec-} tomeerde nier prae-op. (ml./ min./1,73 m ²)	GFR _{formule} post-op. (ml./min./ /1,73 m ²)		PA-diagnose
					vroeg - laat		
25	♂ 15	107	33	35,3	102	74,5 75,6	chronische pyelone- fritis (en nefro- lithiasis)
30	♀ 10/12	80	8	6,4	90,1	86,2	zeer ernstige diffuse pyelonefritis
36	♂ 1 2/12	56	14	7,8	28,8	53,6	hypoplastische nier met chronisch weinig actieve pyelonefritis
40	♀ 5 9/12	98,1	18	17,7	101,7	81,8	sterke hydronefrose met tekenen van chronisch weinig ac- tieve pyelonefritis
41	♀ 13	94,6	9	8,5	96,7	?	sterke hydronefrose met ernstige atrofi- sche veranderingen

neproductie. De "late" GRF-bepalingen lijken een reëler beeld te geven.

Bij patiënt 25 werd de best functionerende nier verwijderd; het is begrijpelijk dat bij deze jongen de nierfunctie iets afnam.

Bij patiënt 30 was de behandelend uroloog zelfs tijdens operatie nog in twijfel of de nefrectomie-ingreep wel gerechtvaardigd was; er werd door hem getwijfeld aan de nauwkeurigheid van de GFR_{scan} -berekening, omdat het kaliber van de betreffende linker nier tijdens operatie nog redelijk leek. Zowel het pathologisch-anatomisch onderzoek alsook de restfunctie na operatie zijn het bewijs van de juistheid van zowel de GFR_{scan} -berekening als van de betreffende ingreep.

Bij patiënt 36 was kort post-operatief een halvering van de nierfunctie te zien; later herstelde deze zich weer; bij dit jonge kind werd immers behalve nefrectomie ook reïmplantatie aan de andere zijde verricht; mogelijk is post-operatief oedeem rond de gereïmplanteerde ureter de oorzaak geweest van tijdelijke functievermindering.

Bij patiënt 40 was het niet de uroloog, maar de patholoog-anatoom, die na bestudering van de genefrectomeerde nier zijn twijfels had over de juistheid van de ingreep; wegens het feit, dat zich in de schors van de betreffende nier nog redelijk wat goede glomeruli bevonden, vroeg hij zich af, of deze sterk hydronefrotische nier misschien nog mogelijkheid tot enig GFR herstel in zich had na eventueel opheffen van de (partiële) obstructie. Dit zou misschien best mogelijk geweest zijn, doch vermoedelijk zou dan de totaal functie niet beter geworden zijn.

Het is de ervaring van Provoost (1980, persoonlijke mededeling), die GFR studies bij geobstrueerde rattenieren deed, dat volledige obstructie van 1 ureter leidt tot GFR daling aan de homolaterale zijde en tot toename van nierdoorbloeding en GFR en vervolgens ook tot compensatoire hypertrofie aan de contralaterale zijde; na opheffen van de betreffende obstructie wordt weer herstel van de GFR in de homolaterale nier gezien en weer afname van de aanvankelijk toegenomen GFR aan de contralaterale zijde. Provoost zag echter de uiteindelijke totale GFR na de experimenten bij zijn ratten nooit hoger worden dan de prae-operatieve totale GFR.

In 1972 beschreef Soer in zijn proefschrift de mogelijkheden tot herstel van nierfunctie na partiële en totale afsluiting van ureteren bij konijnen. Wanneer een partiële afsluiting langer duurde dan 10 weken was nog slechts partieel herstel mogelijk; na 22 weken afsluiting was geen herstel meer mogelijk. Na totale afsluiting, die langer duurde dan 12 weken, bleek geen herstel meer mogelijk te zijn, terwijl na 8 weken van totale afsluiting nog slechts partieel herstel optrad. In beide groepen werd volledig herstel waargenomen tot een obstructieduur van 6 weken. Met name de renografie methode werd door Soer

als een gevoelige parameter voor nierfunctieverlies beschreven. Uitgaande van deze ervaring van Soer kan gesteld worden dat, gezien de zeer lang bestaande partiële obstructie van de linker nier van patiënt 40, de kans op eventueel herstel minimaal geweest zou zijn.

De 5 genefrectomeerde nieren waren ook bij uitstek zeer geschikt om na te gaan of de lengtemetingen van de nieren van de DTPAscan betrouwbaar waren. Dergelijke metingen leken op 't oog tot op 5 mm nauwkeurig te kunnen gebeuren. Tabel 5 laat het resultaat zien van de metingen in de 5 gevallen; deze metingen konden worden vergeleken met de opgegeven lengte op het PA-verslag (helaas ontbrak er 1) en met de metingen van de (macroscopische) PA-preparaten, speciaal van de 1e coupes. Opvallend is, dat deze laatste metingen alle enkele millimeters lager uitvielen; dit hangt waarschijnlijk samen met iets krimpen van het materiaal bij het bewerken van de preparaten. De gegevens uit de tabel suggereren, dat de methode inderdaad betrouwbaar is.

Tabel 5.

Overzicht van de grootte van de 5 genefrectomeerde nieren, op 3 manieren gemeten.

patiënt no.	grootte nieren (in mm.)		
	scan	PA-verslag	PA-preparaat
25	90	± 90	84
30	50	± 55	48
36	30 à 35	35	34
40	60 à 65	65	57
41	45 à 50	?	47

IV. 3.3.2 Concluesies.

DTPA nierscanningonderzoek is een goede methode om functie (procentueel) en grootte van 1 nier afzonderlijk te bepalen. Derhalve is deze onderzoek methode een fraai aanvullend diagnosticum op de bestaande röntgen- en nierfunctie-onderzoekmethoden. De scanningmethode vergemakkelijkt daarmee het stellen van de indicatie of juist contra-indicatie voor een bepaalde chirurgische ingreep. Bij zeer slechte nierfunctie van 1 nier zal dit in de regel een besluit tot nefrectomie zijn. Voorzichtigheid is hierbij echter

geboden bij een ernstige hydronefrotische nier, vanwege de mogelijkheden tot functieherstel van de nier, mits een obstructie, die de hydronefrose veroorzaakte, niet al te lang bestaan heeft.

IV. 3.4 Follow-up onderzoek na urologische ingreep.

Bij 27 van de 31 kinderen, die een urologische operatie ondergingen, werd 3 à 4 maanden na de betreffende ingreep een follow-up onderzoek gedaan. Dit onderzoek hield in bepalen van de totale nierfunctie (3 uurs creatinine clearance en GFR_{formule}), en het vervaardigen van IVP, DTPA scan, en in geval van reïmpplantatie-operatie ook een (mictie-)cystogram. Gekeken werd, of de betreffende nieren veranderd waren qua functie en/of qua grootte. Tabel 6 laat zien na welke ingrepen bij de 27 patiënten het follow-up onderzoek gebeurde.

Op blz. 89 staat vermeld welke kinderen de betreffende ingrepen ondergingen; het zijn al die kinderen, uitgezonderd de nummers 40, 41, 49 en 51, die in de follow-up studie terechtkwamen.

Tabel 6.

Follow-up onderzoek na chirurgische ingreep.

- eenzijdige pyelumplastiek	11
- eenzijdige reïmpplantatie	8
- dubbelzijdige reïmpplantatie	3
- opheffen obstructie door steen	1
- opheffen stoma eenzijdig	1
- opheffen stoma dubbelzijdig (en dubbelzijdige reïmpplantatie)	1
- nefrectomie	2
	27

IV. 3.4.1 Onderzoek naar eventuele veranderingen in functie.

Zoals beschreven in IV. 3.3 blz. 82, leek een functie-opgave van 1 nier als $(x \pm 5)\%$ van de totale functie correct te zijn. In het na-onderzoek werd dan ook van een functieverandering gesproken, wanneer de post-operatieve functie

van 1 nier 5% (in absolute zin) meer of minder was dan de prae-operatieve functie (in %).

Tabel 7 geeft een overzicht van totale en gescheiden nierfuncties (GFR), prae- en post-operatief, bij de 27 patiënten.

Bij de patiënten 25, 30 en 36, die nefrectomie ondergingen, evenals bij patiënt 39 met een solitaire nier links, kon uiteraard geen procentuele functieverandering worden vastgesteld; zo ook niet bij patiënt 29, bij wie tijdens het scanningonderzoek vóór operatie de computer had geweigerd te werken.

Bij 9 van de overige 22 kinderen, werd in totaal 11 keer een (procentuele) functieverandering van een geopereerde nier vastgesteld; bij 2 kinderen (no. 4 en 37) was dit bij beide nieren na een dubbelzijdige ingreep; 7 keer was er een vermindering en 4 keer verbetering van functie. De tabel laat verder ook zien, dat, samenhangend met verschillen in prae- en post-operatieve totale GFR, veel vaker "veranderingen" van eenzijdige nierfuncties in absolute zin te constateren zijn. Deze absolute veranderingen lijken veel minder reëel dan de procentuele functieveranderingen, mits de totale GFR-waarden pre- en post-operatief beide binnen de normale grenzen voor de GFR_{totaal} voor de leeftijd liggen.

Voor kinderen van 2 dagen tot 12 jaar worden de normaalwaarden voor de GFR, gemeten door middel van inuline clearance, door Edelman en Bernstein (1968) als volgt opgegeven (in ml./min./1,73 m²):

van 2- 8 dagen	: 26-60 ; gemiddeld	38
4-28 dagen	: 28-68	48
35-95 dagen	: 30-86 ;	58
1- 5,9 maanden	: 41-103;	77
6-11,9 maanden	: 49-157;	103
12-19 maanden	: 63-191;	127
2-12 jaar	: 89-165;	127
(volw. mannen	: 88-174;	131)
(volw. vrouwen	: 87-147;	117)

Reeds eerder werd in dit proefschrift geschreven dat kleine variaties in serum creatiniewaarden bij normale nierfuncties juist grote schommelingen kunnen geven in GFR-berekening (zie blz. 49). Het duidelijkste voorbeeld in tabel 7 is wat dat betreft wel patiënt 33 met een GFR_{formule} van 163,9 ml./min./1,73 m² prae-, en 111 ml./min./1,73 m² post-operatief; het serum creatinine van dit meisje was prae-operatief 25,5 μ mol/l, post-operatief 38

$\mu\text{mol/l}$, beide volkomen normale waarden voor de leeftijd van 4 jaar (Donckerwolcke e.a., 1970).

Het zijn alleen de patiënten 1, 11 en 17, die met hun totale GFR onder de boven opgegeven normaalwaarden voor kinderen vielen. Patiënt 1, bij wie een ureterocutaneostomie rechts werd opgeheven, liet een procentuele functievermindering zien van de rechter nier, terwijl in absolute zin de functie van die nier zou zijn gelijkgebleven, als het totale functieverval tussen praee- en post-operatief tenminste juist zou zijn. Het was een meisje met een duidelijke concentratiestoornis bij hydronefrotische nieren. Een duidelijk verschil in hydratietoestand bij het praee- en post-operatieve onderzoek zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor het verschil in gemeten GFR praee- en post-operatief; bij het praee-operatieve onderzoek was er een serum creatinine van $79 \mu\text{mol/l}$, een ureum van $8,3 \text{ mmol/l}$ en een serum Na van 145 mmol/l ; helaas werd geen serum osmolariteit bepaald; bij het post-operatieve onderzoek was er een serum creatinine van $68,5 \mu\text{mol/l}$; het ureum was toen $6,5 \text{ mmol/l}$ en het serum Na 136 mmol/l ; de serum osmolariteit bedroeg toen 285 mosmol/l .

Bij patiënt 11 werd (om overigens niet zuiver medische redenen) besloten tot opheffen van ureterocutaneostomieën aan beide kanten en tevens reïmpantatie beiderzijds. Opmerkelijk is hier een (overigens te verwachten) afname van de totale GFR na operatie; het serum creatinine steeg van $132 \mu\text{mol/l}$ vóór tot $177 \mu\text{mol/l}$ ruim 3 maanden na de ingreep. Dit klopte ook met toename van hydronefrose op het IVP post-operatief, o.a. ook merkbaar aan toename van de niergrootte beiderzijds (zie tabel 11). Hoewel de procentuele functieverhoudingen tussen linker en rechter nier post-operatief niet veranderden, namen beide nieren in absolute zin hier wel duidelijk in functie af.

Patiënt 17 was een jongen met lichte nierinsufficiëntie als gevolg van hydronefrotische en pyelonefritische veranderingen aan beide kanten. Na zijn operatie aan de rechter kant bleef zowel procentueel als in absolute zin de functie links en rechts hetzelfde.

Tot deze groep van 27 kinderen behoorden 3 zuigelingen: no. 16, 28 en 30. Patiënt no. 16 had praee- en post-operatief normale totale nierfunctie; de functieverhouding tussen links en rechts was praee- en post-operatief ook hetzelfde. Patiënt no. 28 had een duidelijk lagere GFR ($67,1 \text{ ml./min./1,73 m}^2$) toen ze 6 maanden was dan toen ze 9,5 maanden oud was tijdens het na-onderzoek ($138,4 \text{ ml./min./1,73 m}^2$). De functieverhoudingen tussen links en rechts waren ook bij haar praee- en post-operatief gelijk; daarentegen waren de functies in absolute zin aan beide kanten toegenomen post-operatief; mogelijk heeft in de post-operatieve periode bij dit kind een stuk "rijping"

Tabel 7.

Overzicht van totale en gescheiden nierfuncties (GFR) prae- en post-operatief.

patiënt no.	geslacht en leeftijd bij prae-op. onderzoek (in jaren)	GFR _{formule} (totaal)		GFR _{scan-links}			
		(ml./min./1,73 m ²)		prae		post	
		prae	post	(%)	(ml./min. /1,73 m ²)	(%)	(ml./min. /1,73 m ²)
1	♀ 8	59,4	72,6	31	18,4	42	30,5
4	♂ 8	136,1	146,2	38	51,7	44•△	64,3
5	♂ 1 3/12	125,4	97,4	44	55,2	33•△	32,1
6	♂ 12	140	149,9	48	67,2	45•	67,5
9	♀ 6	109,9	96	49	53,9	48	46,1
11	♂ 2 11/12	27,6	20,2	62	17,1	64•	12,9
15	♀ 9	113,4	108,2	50	56,7	48•	51,9
16	♂ 11/12	113,3	128	23	26,0	21	26,9
17	♂ 5	80,9	85,8	42	34,0	41	35,2
18	♂ 12	103,8	107	49	50,9	42•△	44,9
20	♀ 7	107,4	100,7	42	44,9	55	55,4
21	♂ 10	99,7	118,3	19	18,9	28•△	33,1
22	♂ 7	110,6	133,4	40	44,2	38•	50,7
23	♀ 4	100,8	121,4	42	42,3	43•	52,2
24	♀ 4	111	120	63	69,9	66	79,2
25	♂ 15	107	74,5	33	35,3	—	—
26	♂ 9	129	125,1	44	56,8	48	60,0
28	♀ 6/12	67,1	138,4	37	24,8	33•	45,7
29	♂ 7	102,8	124,4	?	?	46•	57,2
30	♀ 10/12	80	86,2	8	6,4	—	—
31	♂ 4	128,8	163	49	63,1	48•	78,2
32	♀ 7	104,6	138,3	42	43,9	47•	65,0
33	♀ 3	163,9	111	38	62,3	49•△	54,4
35	♂ 9	95,2	101	50	47,6	57	57,6
36	♂ 1 2/12	56	53,6	86	48,2	100•	53,6
37	♀ 2 4/12	113,6	145,5	54	61,3	40•△	58,2
39	♀ 6	87,1	134,1	100	87,1	100•	134,1

• = geopereerde nier

△ = functieverandering van een geopereerde nier (> 5% of < 5%)

? = gegevens niet voorhanden

Tabel 7 (vervolg)

GFR _{scan-rechts}				ingreep
prae		post		
(%)	(ml./min. / 1,73 m ²)	(%)	(ml./min. / 1,73 m ²)	
69	41	58●△	42,1	opheffen stoma rechts
62	84,4	56●△	81,9	reïmplantatie beiderzijds
56	70,2	67	65,3	pyelumplastiek links
52	72,8	55	82,4	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
51	56	52●	49,9	pyelumplastiek rechts
38	10,5	36●	7,3	opheffen stoma beiderzijds en reïmplantatie
50	56,7	52	56,3	pyelumplastiek links [beiderzijds
77	87,3	79●	101,1	pyelumplastiek rechts
58	46,9	59●	50,6	pyelumplastiek rechts
51	52,9	58	62,1	pyelumplastiek links
58	62,1	45●△	45,3	reïmplantatie rechts
81	80,8	72	85,2	pyelumplastiek links
60	66,4	62	82,7	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
58	58,5	57●	69,2	reïmplantatie beiderzijds
37	41,1	34●	40,8	reïmplantatie rechts
67	71,7	100	74,5	nefrectomie links
56	72,2	52●	65,1	reïmplantatie rechts
63	42,2	67	92,7	reïmplantatie onderpool links
?	?	54	67,2	ureterolithotomie links
92	73,6	100	86,2	nefro-ureterectomie links
51	65,7	52	84,8	reïmplantatie links
58	60,7	53●	73,3	reïmplantatie beiderzijds
62	101,6	51	56,6	reïmplantatie links
50	47,6	43●△	43,4	pyelumplastiek rechts
14	7,8	—	—	reïmplantatie links, nefro-ureterectomie rechts
46	52,3	60●△	87,3	reïmplantatie beiderzijds
—	—	—	—	pyelumplastiek links (solitaire nier)

● = geopereerde nier

△ = functieverandering van een geopereerde nier (> 5% of < 5%)

? = gegevens niet voorhanden

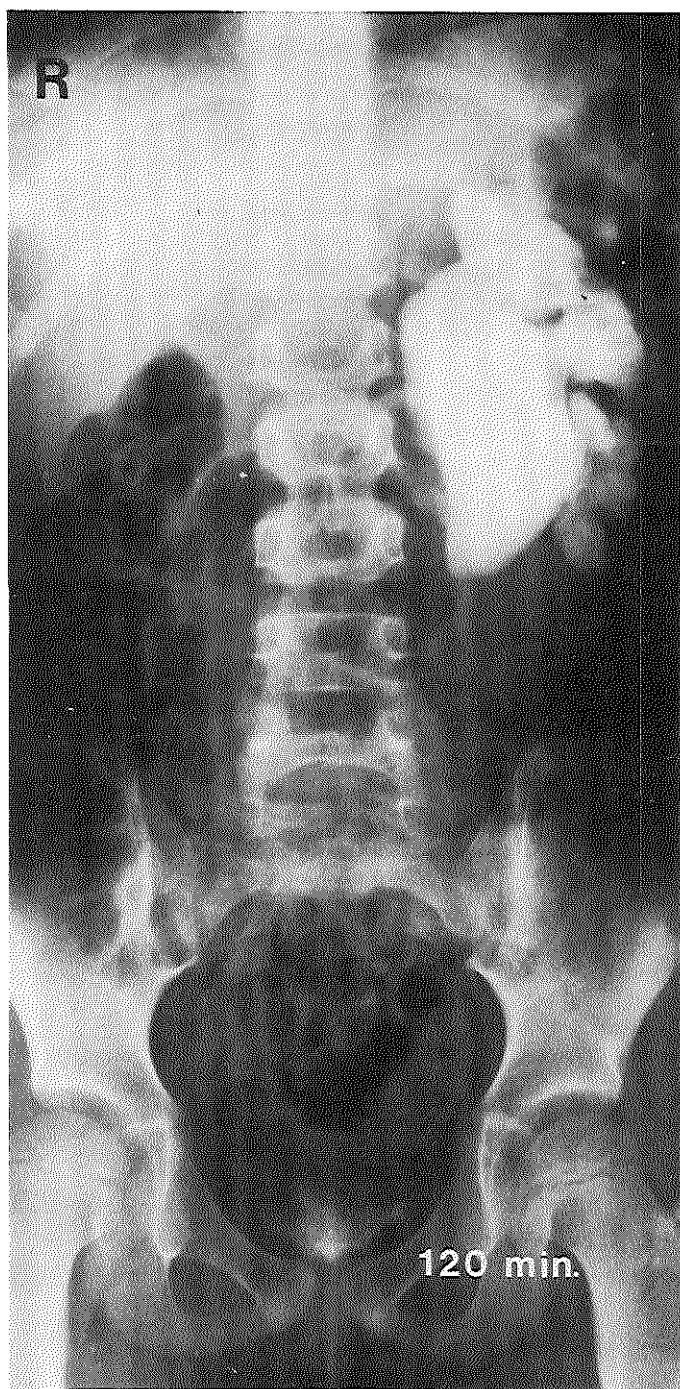


Foto 45: 2 Uurs opname van IVP van patiënt 39 (prae-operatief).

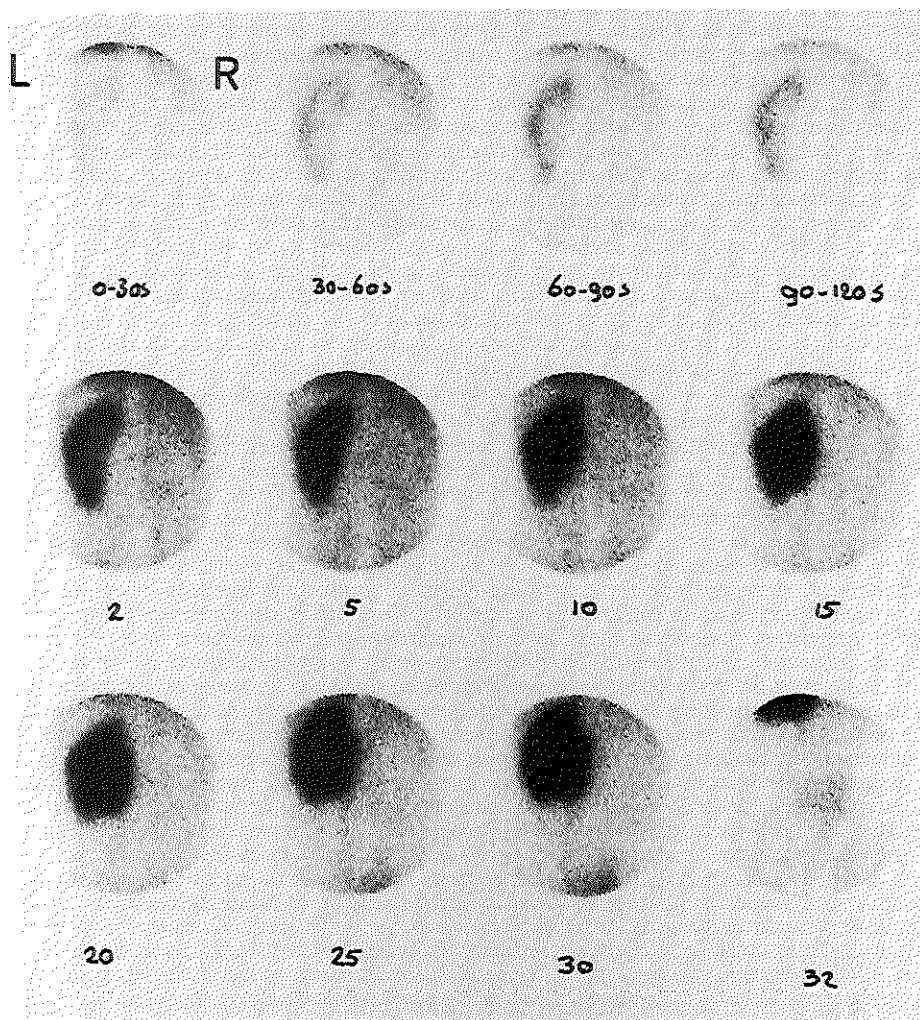


Foto 46: DTPA scan 1 van patiënt 39 (prae-operatief).

van nierfunctie plaatsgevonden. Patiënt no. 30 werd al beschreven in hoofdstuk IV. 3.3.1.1; mogelijk is hier de functie van de rechter nier in absolute zin ook iets toegenomen door verdere rijping van nierfunctie; mogelijk meer daardoor dan door compensatoire niervergroting (zie verder ook hoofdstuk IV. 3.4.2).

Ook de patiënten 25 en 36 werden al beschreven in hoofdstuk IV. 3.3.1.1. Van patiënt 29 kon weliswaar geen functieverhouding tussen links en rechts berekend worden prae-operatief, maar uit zowel de totaalfunctie, alsook de verhouding in functie tussen links en rechts post-operatief valt te

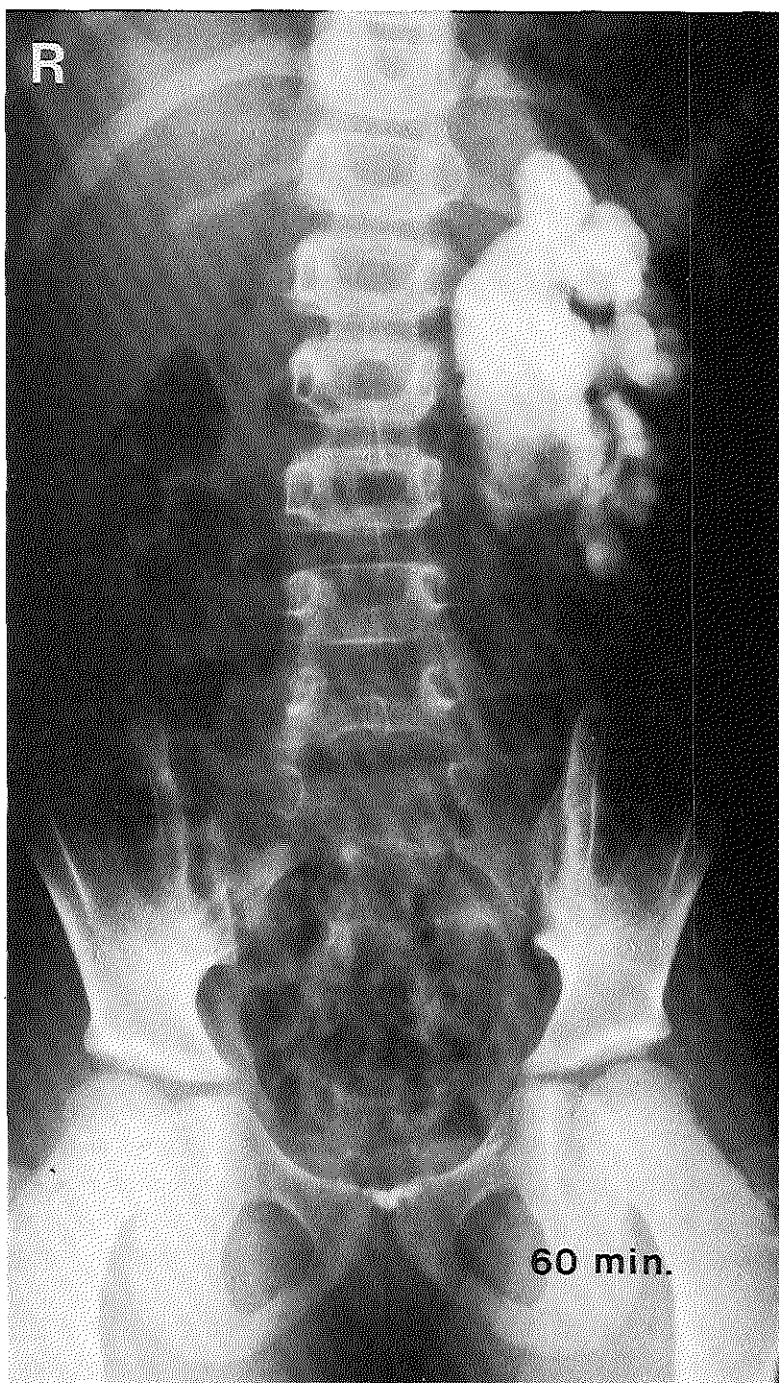


Foto 47: 60 Min. opname van IVP van patiënt 39 (post-operatief).

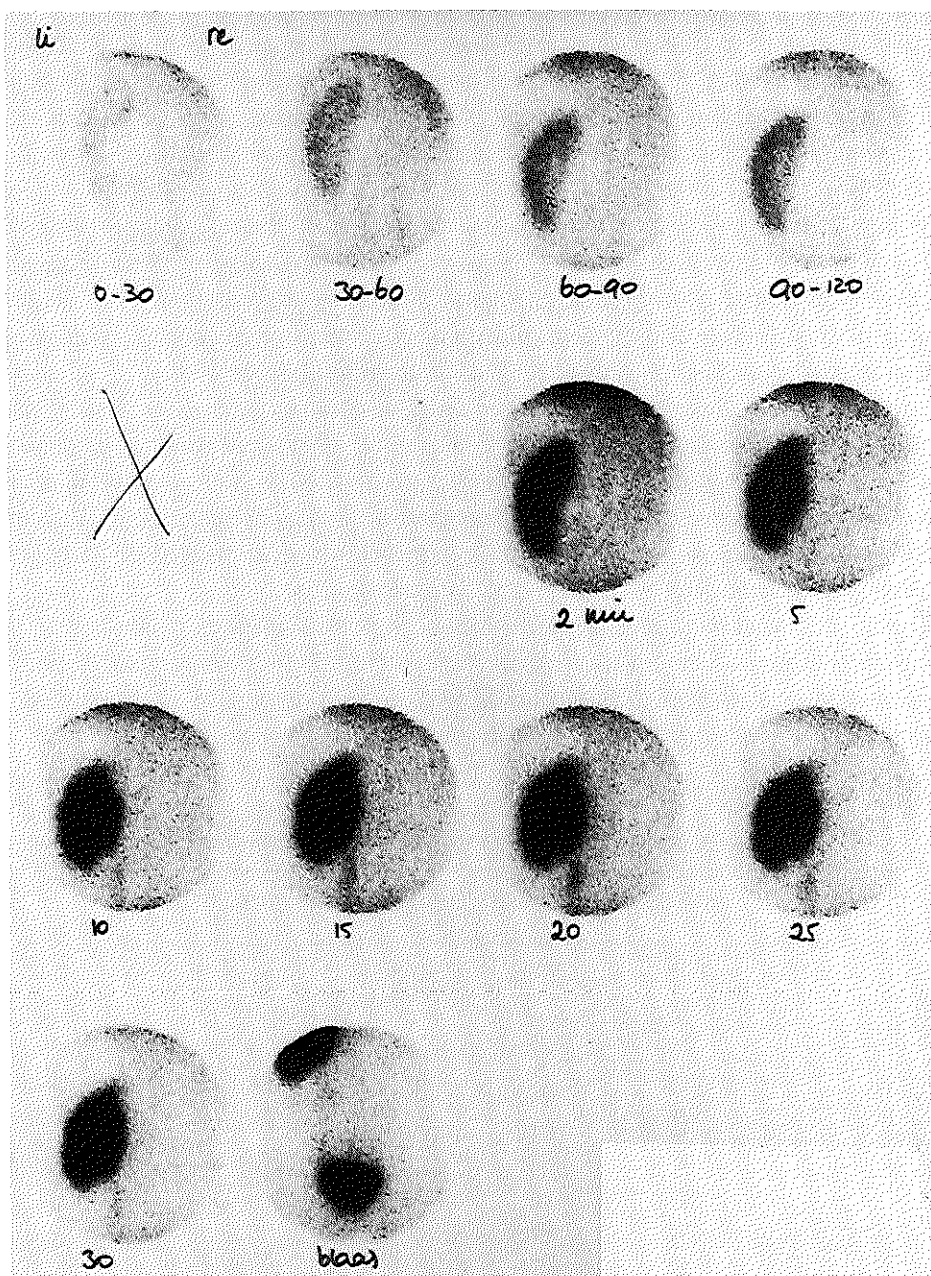


Foto 48: DTPA scan 2 van patiënt 39 (post-operatief).

concluderen, dat de linker nier hetzij al niet veel te lijden had gehad door de partiële obstructie door de uretersteen, hetzij dan toch goed is hersteld. Zowel IVP als DTPA scan toonden een duidelijk verbeterde afvoer links. Tenslotte valt nog apart te vermelden no. 39, met agenesie rechts en hydronefrose links als gevolg van subpelviene stenose. De foto's 45 en 46 laten een 2 uurs IVP en DTPA scan zien van vóór operatie, en de foto's 47 en 48 een 60 min. IVP en DTPA scan 3½ maand na operatie (pyeloplastiek). Het post-operatieve IVP (foto 47) toont mogelijk iets minder dilatatie dan 't prae-operatieve (foto 45), doch de foto's zijn niet goed te vergelijken, omdat ze op verschillende tijdstippen genomen zijn. Een duidelijker verschil is te zien op de beide DTPA scans. Foto 46 laat op het laatste plaatje bij 32 min. nog nauwelijks blaasactiviteit zien; foto 48 daarentegen zeer duidelijke blaasactiviteit aan het einde van het onderzoek; ook is op foto 48 al iets meer activiteit in het pyelum te zien bij 5 min. dan op foto 46. Mogelijk is bij deze patiënt ook van een reële absolute functieverbetering van de geopereerde nier sprake; het verschil in GFR berust op verschil in serum creatinine van 55,5 $\mu\text{mol/l}$ prae-operatief en 36,5 $\mu\text{mol/l}$ post-operatief.

Zoals reeds vermeld, werd totaal 11 maal een pyeloplastiek uitgevoerd. De functieresultaten hiervan staan apart vermeld in tabel 8; deze resultaten laten zich ook direct afleiden uit tabel 7. Het valt in deze tabellen op, dat slechts in 2 van de 11 gevallen de functie van de nier verbeterde na pyeloplastiek.

Tabel 8.

Veranderingen in functie (%) van nieren na pyeloplastiek.

	patiënten	functie ↑	functie ↓	functie ≡
	5		•	
	6			•
	9			•
	15			•
	16			•
	17			•
	18		•	
	21	•		
	22			•
	35		•	
	39	• (absoluut)		
	—	—	—	—
totaal	11	2	3	6

Tabel 9.

Veranderingen in functie (%) van nieren na reïmplantatie.

	patiënten	functie ↑	functie ↓	functie ≡
	4 R		•	
	L	•		
11	R			•
	L			•
20	R		•	
23	R			•
	L			•
24	R			•
26	R			•
28	L			•
31	L			•
32	R			•
	L			•
33	L	•		
36	L	• (absoluut)		
37	R	•		
	L		•	
	—	—	—	—
totaal	12 patiënten			
en	17 operaties	4	3	10

Tabel 9 laat hetzelfde zien voor de gereïmplanteerde nieren.

Zoals boven vermeld, nam de totale functie en daarmee ook de absolute functie van linker en rechter nier afzonderlijk bij patiënt 11 af, vermoedelijk was dat eerder gevolg van het sluiten van beide stomata dan van de reïmplantatie-operatie.

Tabel 10.

Overzicht van nierlengtemetingen volgens methode Eklöf

patiënt no.	geslacht en leeftijd bij prae-op. onderzoek (in jaren)	lengte L ₁		nierlengte		nierlengte	
		t/m L ₃	op	links op		rechts op	
		IVP (mm.)		IVP (mm.)		IVP (mm.)	
		prae	post	prae	post	prae	post
1	♀ 8	83	83	100	100	100	100
4	♂ 8	83	87	103	120	105	115
5	♂ 1 3/12	50	53	84	79	70	73
6	♂ 12	100	108	138	150	120	127
9	♀ 6	82	88	115	114	105	106
11	♂ 2 11/12	56	64	71	70	70	78
15	♀ 9	82	83	112	117	106	110
16	♂ 11/12	54	56	57	59	93	88
17	♂ 5	85	87	99	103	111	113
18	♂ 12	107	94	130	124	115	110
20	♀ 7	88	90	96	95	98	99
21	♂ 10	88	83	100	88	112	108
22	♂ 7	91	87	110	106	95	101
23	♀ 4	72	72	80	92	83	90
24	♀ 4	72	77	96	103	71	72
25	♂ 15	112	—	97	—	125	—
26	♂ 9	91	88	114	106	99	96
28	♀ 6/12	37	51	72	69	56	66
29	♂ 7	84	87	105	110	100	101
30	♀ 10/12	48	51	58	—	76	79
31	♂ 4	82	82	101	102	97	97
32	♀ 7	?	93	?	113	?	99
33	♀ 3	62	74	86	92	78	82
35	♂ 9	91	84	98	104	112	122
36	♂ 1 2/12	55	62	72	81	42	—
37	♀ 2 4/12	63	62	75	82	85	95
39	♀ 6	80	82	143	154	—	—

L₁ t/m L₃ = afstand van 1e t/m 3e lumbale wervel

• = geopereerde nier

Tabel 10 (vervolg)

standaarddeviatie op nomogram van Eklöf				ingreep
linker nier		rechter nier		
prae	post	prae	post	
-1,0	-1,0	-1,0	-1,0 •	opheffen stoma rechts
-0,5	+1,5 •△	+0,25	+0,75•	reïmpplantatie beiderzijds
+1,5	+0,25•△	-0,5	-0,5	pyelumplastiek links
+2,0	+3,0 •△	-0,25	-0,5	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
+1,5	+0,5 △	0,0	-0,75•	pyelumplastiek rechts
-1,25	-2,5 •△	-1,5	-1,5 •	opheffen stoma beiderzijds en reïmpplantatie
+1,5	+2,0 •	+0,5	+1,25	pyelumplastiek links [beiderzijds
-3,0	-3,0	+2,0	+1,0 •△	pyelumplastiek rechts
-1,25	-1,0	+0,25	+0,25•	pyelumplastiek rechts
0,0	+1,0 •△	-2,0	-1,0 △	pyelumplastiek links
-2,0	-2,5	-1,75	-2,0 •	reïmpplantatie rechts
-1,5	-2,5 •△	0,0	+0,25	pyelumplastiek links
-0,5	-0,5 •	-2,75	-1,5 △	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
-2,0	-0,5 •△	-1,75	-0,75•△	reïmpplantatie beiderzijds
0,0	+0,5	-3,5	-4 •	reïmpplantatie rechts
-5,25	—	0,0	—	nefrectomie links
0,0	-0,75	-2,0	-2,0 •	reïmpplantatie rechts
+1,5	+1,0 •	-1,0	-1,5	reïmpplantatie onderpool links
-0,5	0,0 •	-1,0	-1,25	ureterolithotomie links
-2,0	—	+0,5	+0,5	nefro-ureterectomie links
-0,5	-0,5 •	-1,0	-1,0	reïmpplantatie links
—	-0,5 •	—	-2,5 •	reïmpplantatie beiderzijds
0,0	-1,0 •△	-1,25	-2,25 △	reïmpplantatie links
-2,25	-0,5 △	-0,25	+2,0 •△	pyelumplastiek rechts
-1,0	-0,75•	-5	—	reïmpplantatie links, nefro-ureterectomie rechts
-1,75	-0,5 •△	-0,25	+1,25•△	reïmpplantatie beiderzijds
+5,5	+6,5 •△	—	—	pyelumplastiek links (solitaire nier)

△ = wanneer er-sprake is van verandering $\geq \pm 1$ SD op het nomogram

? = gegevens niet (meer) voorhanden

Tabel 11.

Overzicht van nierlengtemetingen, uitgaande van DTPA scans.

patiënt no.	geslacht en leeftijd bij prae-op. onderzoek (in jaren)	nierlengte links op scan (mm.)		nierlengte rechts op scan (mm.)	
		prae	post	prae	post
1	♀ 8	NTB	95	NTB	100
4	♂ 8	NTB	110	NTB	115
5	♂ 1 3/12	80	80	65	70
6	♂ 12	150	130	110	110
9	♀ 6	110	110	100	105
11	♂ 2 11/12	60	65	50	60
15	♀ 9	130	115	100	100
16	♂ 11/12	45 à 50	45 à 50	90	90
17	♂ 5	85	85	105	100
18	♂ 12	130	120	110	110
20	♀ 7	95	95	90	90
21	♂ 10	85	80	100	100
22	♂ 7	100	100	100	100
23	♀ 4	90	90	90	90
24	♀ 4	90	90	70	70
25	♂ 15	90	—	125	125
26	♂ 9	100	100	100	100
28	♀ 6/12	70	80	50	70
29	♂ 7	105	105	95	95
30	♀ 10/12	50	—	70	80
31	♂ 4	90	95	85	90
32	♀ 7	105	105	95	100
33	♀ 3	75	80	80	80
35	♂ 9	100	100	110	130
36	♂ 1 2/12	60	60	30 à 35	—
37	♀ 2 4/12	70	80	80	90
39	♀ 6	135	140	—	—

NTB = niet te beoordelen

• = geopereerde nier

Δ = verandering van > 5 mm. of < 5 mm.

Tabel 11 (vervolg)

verschil nierlengtescan prae-post (mm.)		ingreep
links	rechts	
NTB	NTB •	opheffen stoma rechts
NTB •	NTB •	reïmpplantatie beiderzijds
0 •	+5	pyelumplastiek links
-20•△	0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
0	+5 •	pyelumplastiek rechts
+5 •	+10•△	opheffen stoma beiderzijds en reïmpplantatie beiderzijds
-15•△	0	pyelumplastiek links
0	0 •	pyelumplastiek rechts
0	-5 •	pyelumplastiek rechts
-10•△	0	pyelumplastiek links
0	0 •	reïmpplantatie rechts
-5 •	0	pyelumplastiek links
0 •	0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
0 •	0 •	reïmpplantatie beiderzijds
0	0 •	reïmpplantatie rechts
—	0	nefrectomie links
0	0 •	reïmpplantatie rechts
+10•△	+20 △	reïmpplantatie onderpool links
0 •	0	ureterolithotomie links
—	+10 △	nefro-ureterectomie links
+5 •	+5	reïmpplantatie links
0 •	+5 •	reïmpplantatie beiderzijds
+5 •	0	reïmpplantatie links
0	+20•△	pyelumplastiek rechts
0 •	—	reïmpplantatie links, nefro-ureterectomie rechts
+10•△	+10•△	reïmpplantatie beiderzijds
+5 •	—	pyelumplastiek links (solitaire nier)

NTB = niet te beoordelen

• = geopereerde nier

△ = verandering van > 5 mm. of < 5 mm.

Tabel 12.

Verschillen in nierlengtemetingen prae-operatief en post-operatief; vergelijk tussen de methode Eklöf en de "scan methode".

patiënt no.	geslacht en leeftijd bij prae-op. onder- zoek (in jaren)	verschil nierlengte (prae - post) voor linker nier	
		IVP (in SD volgens Eklöf)	scan (in mm.)
1	♀ 8	0,0	?
4	♂ 8	+2,0 •△	? •
5	♂ 1 3/12	-1,25•△	0 •
6	♂ 12	+1,0 •△	-20•△
9	♀ 6	-1,0 △	0
11	♂ 2 11/12	-1,25•△	+5 •
15	♀ 9	+0,5 •	-15•△
16	♂ 11/12	0,0	0
17	♂ 5	+0,25	0
18	♂ 12	+1,0 •△	-10•△
20	♀ 7	-0,5	0
21	♂ 10	-1,0 •△	-5 •
22	♂ 7	0,0 •	0 •
23	♀ 4	+1,5 •△	0 •
24	♀ 4	+0,5	0
25	♂ 15	—	—
26	♂ 9	-0,75	0
28	♀ 6/12	-0,5 •	+10•△
29	♂ 7	+0,5 •	0 •
30	♀ 10/12	—	—
31	♂ 4	0,0 •	+5 •
32	♀ 7	? •	0 •
33	♀ 3	-1,0 •△	+5 •
35	♂ 9	+1,75 △	0
36	♂ 1 2/12	+0,25•	0 •
37	♀ 2 4/12	+1,25•△	+10•△
39	♀ 6	+1,0 •△	+5 •

• = geopereerde nier

△ = nierlengteverandering (als in tabel 10 en 11)

? = gegevens niet (meer) voorhanden

Tabel 12 (vervolg)

verschil nierlengte (prae - post) voor rechter nier		ingreep
IVP (in SD volgens Eklöf)	scan (in mm.)	
0,0 •	? •	opheffen stoma rechts
+0,5 •	? •	reïmpantatie beiderzijds
0,0	+5	pyelumplastiek links
-0,25	0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
-0,75 •	+5 •	pyelumplastiek rechts
0,0 •	+10 • Δ	opheffen stoma beiderzijds en reïmpantatie
+0,75	0	pyelumplastiek links [beiderzijds
-1,0 • Δ	0 •	pyelumplastiek rechts
0,0 •	-5 •	pyelumplastiek rechts
+1,0 Δ	0	pyelumplastiek links
-0,25 •	0 •	reïmpantatie rechts
+0,25	0	pyelumplastiek links
+1,25 Δ	0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
+1,0 • Δ	0 •	reïmpantatie beiderzijds
-0,5 •	0 •	reïmpantatie rechts
?	0	nefrectomie links
0,0 •	0 •	reïmpantatie rechts
-0,5	+20 Δ	reïmpantatie onderpool links
-0,25	0	ureterolithotomie links
0,0	+10 Δ	nefro-ureterectomie links
0,0	+5	reïmpantatie links
? •	+5 •	reïmpantatie beiderzijds
-1,0 Δ	0	reïmpantatie links
+2,25 • Δ	+20 • Δ	pyelumplastiek rechts
—	—	reïmpantatie links, nefro-ureterectomie rechts
+1,5 • Δ	+10 • Δ	reïmpantatie beiderzijds
—	—	pyelumplastiek links (solitaire nier)

• = geopereerde nier

Δ = nierlengteverandering (als in tabel 10 en 11)

? = gegevens niet (meer) voorhanden

IV. 3.4.2 Onderzoek naar eventuele veranderingen in niergrootte.

Van alle 27 patiënten uit de follow-up studie werd op 2 manieren de niergrootte bepaald, zowel prae- als post-operatief, volgens de methode Eklöf, (blz. 30) uitgaande van de IVP's, en volgens de eerder beschreven methode met behulp van een speciaal ontworpen meetlatje (blz. 41), uitgaande van de DTPA scans.

De tabellen 10 en 11 laten de resultaten zien van de metingen volgens deze 2 methoden.

Bij de metingen volgens de methode Eklöf werd een verschil van $\geq \pm 1$ standaarddeviatie als verandering in niergrootte beschouwd (tabel 10). Zoals eerder vermeld (blz. 114), leken metingen van de scans tot op 5 mm. nauwkeurig te kunnen geschieden. Derhalve werd bij de "scan metingen" van een verandering gesproken, wanneer een nier > 5 mm. groter of kleiner werd (tabel 11).

De "significante" veranderingen zijn in de tabellen met een code aangegeven; er blijken veel meer "significante" veranderingen in tabel 10 dan in tabel 11 te zijn. Tabel 12 laat nog eens duidelijk dit verschil tussen de verschillen in nierlengte prae- en post-operatief zien, bij de 2 meet methoden. Voor de linker nieren geeft de methode Eklöf 12 maal een verandering aan, 10 maal bij een geopereerde nier, 2 maal bij een niet geopereerde nier; bij patiënt 9 zou de niergrootte zijn afgenomen, terwijl niet geopereerd werd; bij patiënt 35 zou de nier daarentegen zijn toegenomen in grootte. De scan methode geeft voor de linker nieren 5 veranderingen aan, 5 maal bij een geopereerde nier. Voor de rechter nieren geeft de methode Eklöf 7 maal een verandering aan, waarvan 4 maal bij een geopereerde en 3 maal bij een niet geopereerde nier; bij patiënt 16 zou de nier in grootte zijn afgenomen, evenals bij patiënt 33; daarentegen zou de nier van patiënt 18 in grootte zijn toegenomen. De scan methode geeft voor de rechter nieren 5 maal veranderingen aan; 3 maal is dit bij een geopereerde nier, 2 maal bij een niet geopereerde nier en wel bij de patiënten 28 en 30, beide zuigelingen, bij wie nieren "alle recht en zelfs plicht hebben" te groeien. Dat dit laatste zich niet laat zien bij de methode Eklöf, is begrijpelijk, omdat daarbij gekeken wordt naar de verhouding tussen nierlengte en de lengte van L₁ t/m L₃ van de wervelkolom; het gaat hier dus om een relatieve meting.

De meet methode, uitgaande van de scan, lijkt op grond van het hierboven beschrevene te prefereren boven de methode Eklöf. Bovendien liet tabel 5 (blz. 114) zien, dat enkele metingen, uitgaande van scans, ook goed overeenkwamen met andere directe metingen. Verklaringen voor het minder betrouwbaar lijken van deze Eklöf methode zijn de volgende:

1. in veel gevallen, vooral bij "late opname" foto's, moest met moeite naar de niercontour gezocht worden; vaak was het een kwestie van "gissen".
2. niet alle foto's werden in dezelfde fase na injectie onderzocht; soms was het een 1 min., soms een 60 min. opname. Dit kan een duidelijk verschil maken. Het is immers bekend, dat de nier kort na injectie van het contrastmiddel in omvang toeneemt; dit zou veroorzaakt worden door toegenomen diurese binnen de niertubuli door de hyperosmolariteit van het contrastmiddel, dat als een osmotisch diureticum werkt (Sherwood, 1976; zie ook blz. 64). Dorph e.a. (1977) beschreven bij experimenten met honden een toename in niergrootte na contrastinjectie, die inderdaad parallel liep aan de toegenomen urineflow, en die niet leek samen te hangen met toegenomen nierdoorbloeding.

Tabel 13 laat het resultaat van scan metingen zien bij de 11 kinderen, die een pyelumplastiek ondergingen.

Tabel 13.

Veranderingen in grootte van de nieren na pyelumplastiek,
gemeten volgens de scan methode.

	patiënten	grootte ↑	grootte ↓	grootte ≡
	5			•
	6		•	
	9			•
	15		•	
	16			•
	17			•
	18		•	
	21			•
	22			•
	35	•		
	39			•
	—	—	—	—
totaal	11	1	3	7

Tabel 14.

Veranderingen in grootte van de nieren na reïmplantatie,
gemeten volgens de scan methode.

patiënten		grootte ↑	grootte ↓	grootte ≡
4	R } L }	? prae-op. metingen mislukt		
11	R	•		•
	L			•
20	R			•
23	R			•
	L			•
24	R			•
26	R			•
28	L	•		
31	L			•
32	R			•
	L			•
33	L			•
36	L			•
37	R	•		
	L	•		
totaal 12 patiënten		—	—	—
17 reïmplantaties				
15 waarnemingen		4	0	11

Tabel 14 laat hetzelfde zien voor de reïmplantatie-operaties.

De beoordeling van patiënt 11 hoort strikt genomen niet in deze tabel thuis; immers bij hem werden ook nog 2 stomata gesloten; beide soorten ingrepen kunnen uiteraard verantwoordelijk zijn geweest voor de toename van niergrootte rechts.

De toename in grootte met 10 mm. van de linker nier bij patiënt 28 hangt vrijwel zeker samen met de groei van het kind; immers de niet geopereerde rechter nier was ook toegenomen in grootte en wel met 20 mm. Bovendien was de lengte van het kind in een paar maanden tijd toegenomen van 63,2 tot 73 cm. Mogelijk wijst de toename van 10 mm. van de linker nier zelfs op een relatief achterblijven in groei ten opzichte van de rechter nier; de kans bestaat, dat alleen maar de gezonde linker bovenpool van het meisje is meegegroeid. Verdere follow-up is wat dit punt betreft uiteraard erg belangrijk. Blijft over patiënt 37 met toename in grootte van beide nieren. De vraag is ook hier, of de toename in grootte het gevolg is geweest van de ingreep of dat dit samenhangt met de groei van het kind; ook haar lichaamslengte nam in 3½ maand aanzienlijk toe van 88½ cm. naar 95 cm.! Deze patiënt wordt in hoofdstuk IV. 3.4.3 nader besproken.

Bij de 3 kinderen, die nefrectomie ondergingen, nam de nier aan de contralaterale zijde alleen in grootte toe bij patiënt 30; mogelijk is ook hier echter sprake van een normale groei en niet zo zeer van compensatoire hypertrofie. De lichaamslengte van dit kind nam toe van 66,8 cm. naar 71,5 cm., in 3½ maand tijd. Bij de patiënten 25 en 36 bleef de nier gelijk in grootte; bij patiënt 36, die in ruim 3 maanden tijd een toename in lichaamslengte liet zien van 76 naar 81,5 cm., zou dit mogelijk een relatief achterblijven geweest kunnen zijn. Ook hier is uiteraard verdere follow-up studie zeer belangrijk.

IV. 3.4.3 Samenhang tussen de gevonden waarnemingen met het scanning-onderzoek, het klinisch beeld en het röntgenonderzoek.

In de volgende tabel (tabel 15) staan de veranderingen in functie en/of grootte van alle 27 kinderen uit de follow-up studie vermeld. Deze tabel laat zien, dat bij 13 patiënten (no. 1, 4, 5, 6, 11, 15, 18, 20, 21, 28, 33, 35 en 37) na operatie verandering in functie en/of grootte van een nier van enige betekenis te constateren viel. Enkele van deze patiënten werden reeds in de hoofdstukken IV. 3.4.1 en IV. 3.4.2 besproken. Wil men de betekenis van deze veranderingen kunnen begrijpen, dan rijzen vanzelf een aantal vragen:

1. Hoe was het klinisch beloop bij al deze patiënten, direct post-operatief en later?
2. Hoe waren de routine röntgencontroles post-operatief?
3. Geven röntgen- en scanningonderzoek dezelfde of verschillende soort informatie?

ad 1.:

Direct post-operatief was het klinisch beloop bij alle patiënten zeer bevredi-

Tabel 15.

Veranderingen in functie en grootte na operatie.

patiënt no.	geslacht en leeftijd bij prae-op. onder- zoek (in jaren)	verandering GFR _{scan-links} (%)	verandering nierlengte _{scan- links} (in mm.)	verandering GFR _{scan-rechts} (%)
1	♀ 8	+11	NTB	-11•△
4	♂ 8	+6 •△	NTB •	-6 •△
5	♂ 1 3/12	-11•△	0 •	+11
6	♂ 12	-3 •	-20•△	+3
9	♀ 6	-1	0	+1 •
11	♂ 2 11/12	+2 •	+5 •	-2 •
15	♀ 9	-2 •	-15•△	+2
16	♂ 11/12	-2	0	+2 •
17	♂ 5	-1	0	+1 •
18	♂ 12	-7 •△	-10•△	+7
20	♀ 7	+13	0	-13•△
21	♂ 10	+9 •△	-5 •	-9
22	♂ 7	-2 •	0 •	+2
23	♀ 4	+1 •	0 •	-1 •
24	♀ 4	+3	0	-3 •
25	♂ 15	—	—	—
26	♂ 9	+4	0	-4 •
28	♀ 6/12	-4 •	+10•△	+4
29	♂ 7	? •	0 •	?
30	♀ 10/12	—	—	—
31	♂ 4	-1 •	+5 •	+1
32	♀ 7	+5 •	0 •	-5 •
33	♀ 3	+11•△	+5 •	-11
35	♂ 9	+7	0	-7 •△
36	♂ 1 2/12	—	0	—
37	♀ 2 4/12	-14•△	+10•△	+14•△
39	♀ 6	—•	+5 •	—

NTB = niet te beoordelen

• = geopereerde nier

△ = veranderingen aan geopereerde nieren

? = gegevens onbekend

Tabel 15 (vervolg)

verandering nierlengtescan- rechts (in mm.)	ingreep
NTB •	opheffen stoma rechts
NTB •	reïmpantatie beiderzijds
+5	pyelumplastiek links
0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
+5 •	pyelumplastiek rechts
+10•△	opheffen stoma beiderzijds en reïmpantatie beiderzijds
0	pyelumplastiek links
0 •	pyelumplastiek rechts
-5 •	pyelumplastiek rechts
0	pyelumplastiek links
0 •	reïmpantatie rechts
0	pyelumplastiek links
0	pyelumplastiek links (en stenen verwijderen)
0 •	reïmpantatie beiderzijds
0 •	reïmpantatie rechts
0	nefrectomie links
0 •	reïmpantatie rechts
+20	reïmpantatie onderpool links
0	ureterolithotomie links
+10	nefro-ureterectomie links
+5	reïmpantatie links
+5 •	reïmpantatie beiderzijds
0	reïmpantatie links
+20•△	pyelumplastiek rechts
—	reïmpantatie links, nefro-ureterectomie rechts
+10•△	reïmpantatie beiderzijds
—	pyelumplastiek links (solitaire nier)

NTB = niet te beoordelen

• = geopereerde nier

△ = veranderingen aan geopereerde nieren

? = gegevens onbekend

gend, behalve bij patiënt 35. Deze patiënt, een jongen van 9 jaar, ontwikkelde kort na de pyelumplastiekoperatie een ileus, waarvoor opnieuw geopereerd moest worden. Daarna bleef er, ondanks de pyelumplastiekoperatie een afvloedsstoornis aan de geopereerde kant bestaan, vermoedelijk een gevolg van fibrosering rond de ureter. De jongen bleef gedurende zeer lange tijd een pyelumdrain nodig houden. Uiteraard bleven infecties ook niet uit. Pas 12 weken na operatie kon de drain blijvend worden verwijderd. 2½ Week later vond het betreffende na-onderzoek plaats. Het is dan ook niet verbazingwekkend, dat de betreffende rechter nier van deze jongen in grootte was toegenomen, en de functie van deze nier iets, doch naar omstandigheden betrekkelijk weinig, was afgenomen. De foto's 49 en 50 laten respectievelijk het 60 min. IVP en de DTPA scan vóór operatie, de foto's 51 en 52 hetzelfde na operatie zien. Het verschil in grootte van de rechter nier tussen vóór en na de ingreep valt niet te ontkennen; dit laat zich heel duidelijk op de scan en vrijwel niet op het IVP zien, al laat dit laatste (foto 51) wel een toegenomen dilatatie zien van pyelum en calices.

Wat alle overige patiënten betreft, waren er geen klinische problemen; geen van deze kinderen kreeg infectie post-operatief; zij werden uiteraard wel allen antibacterieel beschermd. Alleen had patiënt 36 een passagère nierfunctievermindering, doch hij had daar geen klinische verschijnselen van.

Tijdens het na-onderzoek had geen enkel kind klachten, ook niet patiënt 35. Bij routine lichamelijk onderzoek werden bij geen van de kinderen afwijkingen geconstateerd; geen enkel kind had hypertensie; ook had geen van hen urineweginfectie (met antibacteriële medicatie).

ad 2:

Wat betreft de routine röntgencontroles 3 à 4 maanden na de ingreep valt het volgende op te merken. Controle IVP's na pyelumplastiek toonden ofwel iets afgenomen dilatatie, en/of zichtbaar contrast in de ureter, terwijl dit prae-operatief niet zo was, ofwel een ongeveer gelijk gebleven beeld, zoals bijvoorbeeld bij patiënt 39 (foto's 45 en 47); alleen in geval van patiënt 35 was er een toegenomen dilatatie door de boven beschreven complicaties (foto's 49 en 51).

Wat betreft de controle IVP's na reïmplantatie werd alleen bij patiënt 11 toegenomen (en ook wel te verwachten) dilatatie aan beide kanten gezien; bij deze patiënt werden, zoals reeds beschreven, ook stomata beiderzijds opgeheven. Bij patiënt 20 was post-operatief het pyelum aan de geopereerde kant iets "voller", doch van een echte dilatatie was zeker geen sprake. Niettemin liet het scanningonderzoek toch enige functievermindering van de betreffende nier zien. In alle andere gevallen zag het post-operatieve IVP er min of meer hetzelfde uit als het prae-operatieve.

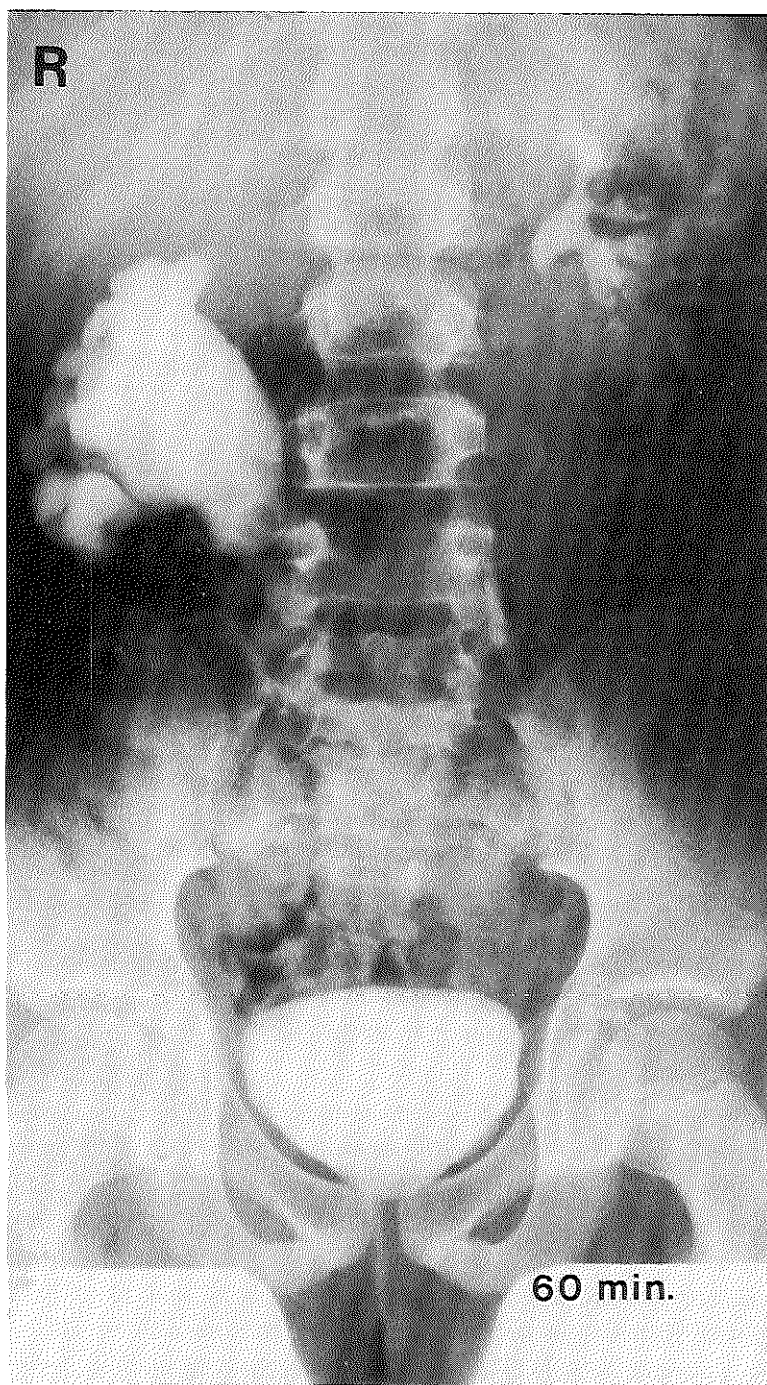


Foto 49: 60 Min. opname van IVP van patiënt 35 (prae-operatief).

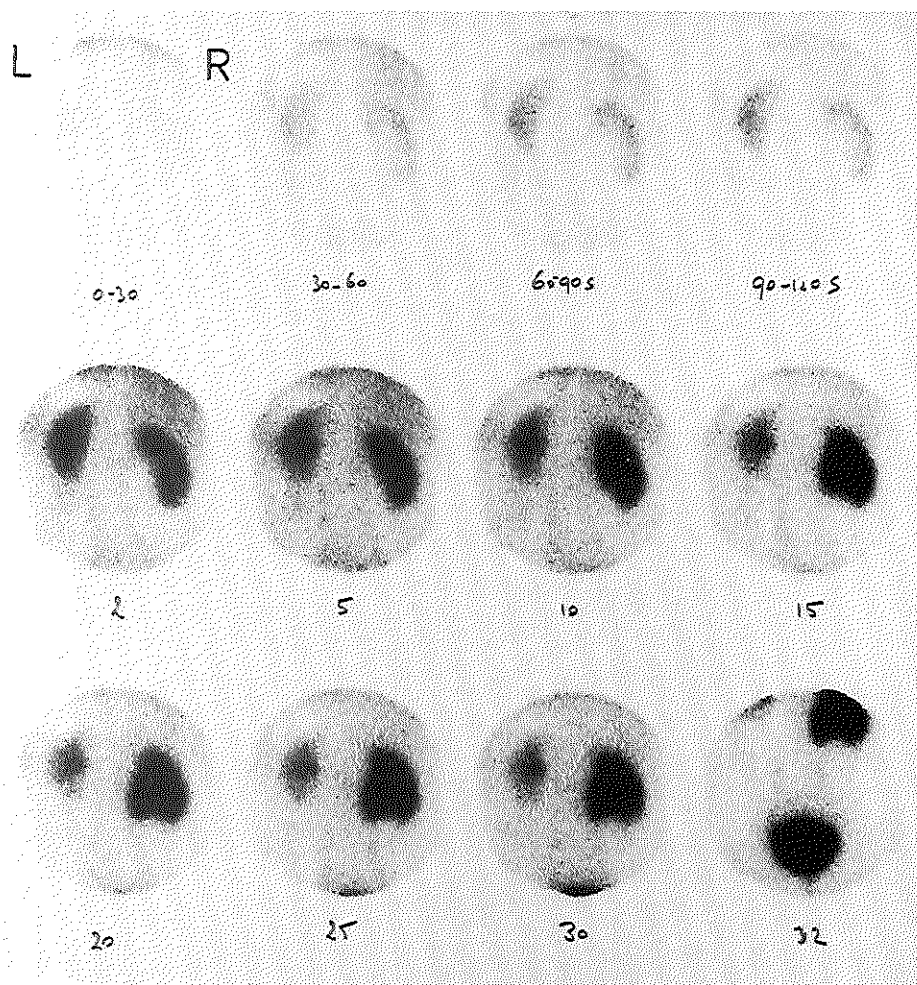


Foto 50: DTPA scan 1 van patiënt 35 (prae-operatief).

Wat betreft de cystografiecontrole na reïmplantatie bleek bij alle patiënten op patiënt 37 na de reflux te zijn verdwenen. Bij patiënt 37 was er vóór operatie een vesico-ureterale reflux aan de rechter kant. Daar bij cystoscopisch onderzoek ook een afwijkend ureterostium aan de linker kant werd gezien, werd aan beide kanten gereïmplanteerd. Het post-operatieve cystogram liet een ernstige reflux aan de linker kant zien. Overigens was er geen verschil in prae- en post-operatief IVP. De foto's 53 en 54 laten prae-operatief cystogram en DTPA scan zien; de foto's 55 en 56 hetzelfde post-operatief. Opvallend is, hoe duidelijk toegenomen activiteit zichtbaar is in de linker ureter op de post-operatieve scan. Dit is overigens in deze studie niet in

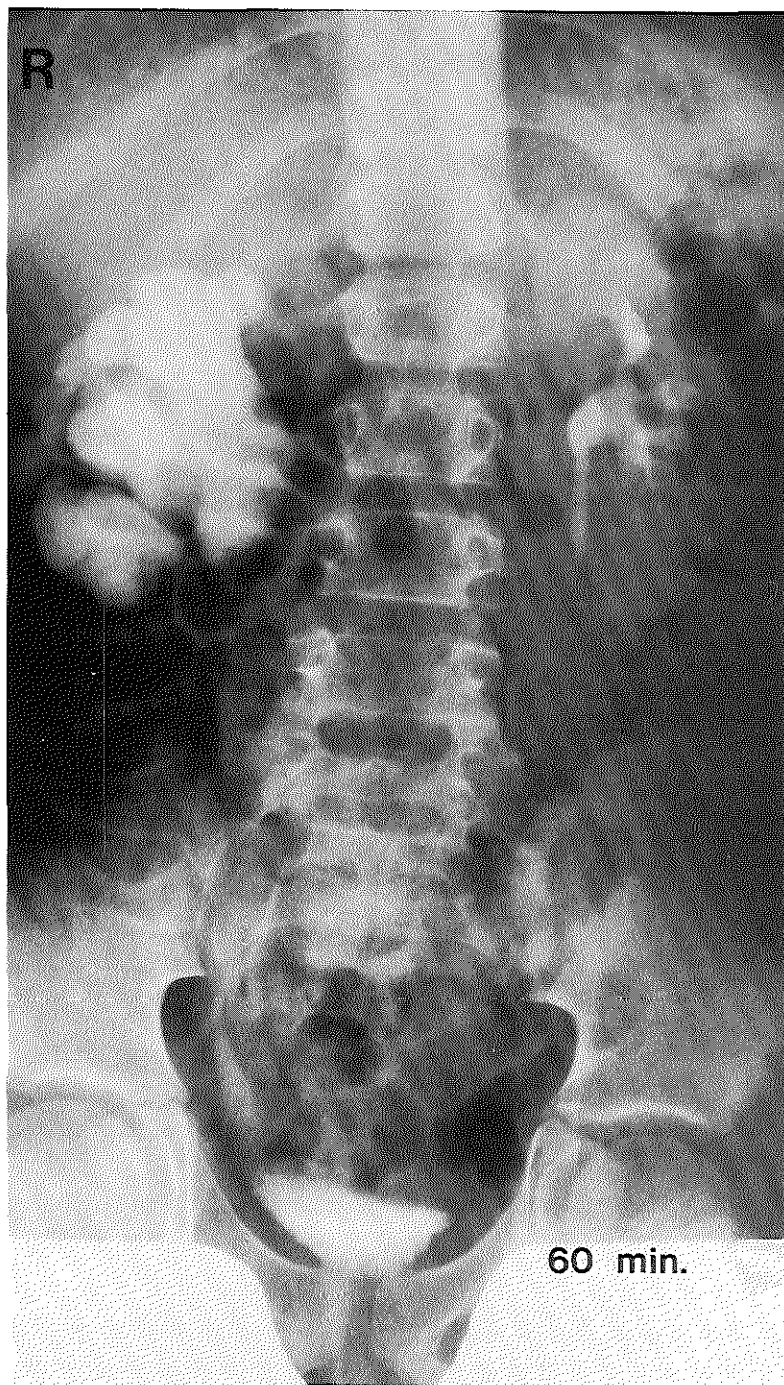


Foto 51: 60 Min. opname van IVP van patiënt 35 (post-operatief).

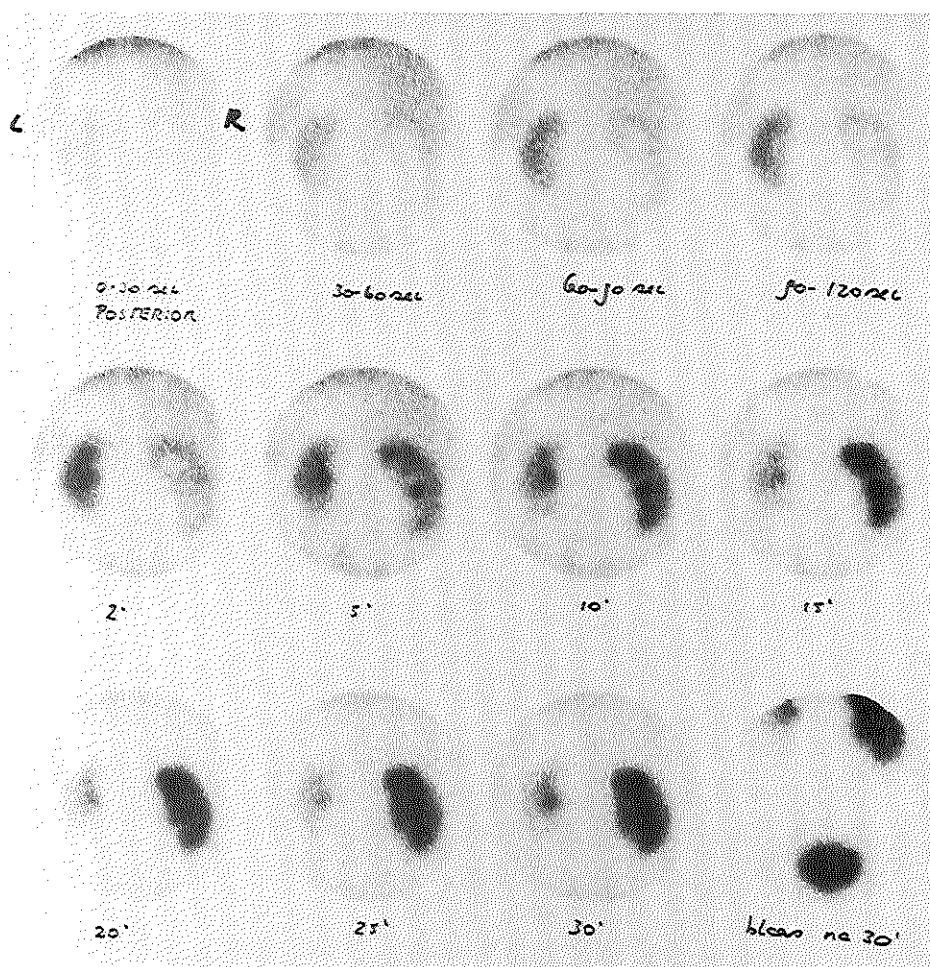


Foto 52: DTPA scan 2 van patiënt 35 (post-operatief).

alle gevallen van (prae-operatieve) reflux het geval geweest. Uiteraard kwam patiënt 37 na dit follow-up onderzoek direct in aanmerking voor reïmplantatie aan de linker kant.

Van de overige ingrepen valt qua röntgenonderzoek niet veel bijzonders te vermelden.

ad 3:

Zoals uit een aantal boven beschreven voorbeelden alsook uit tabel 15 duidelijk blijkt, geeft het post-operatieve scanningonderzoek zéker die informatie, die ook het IVP geeft (patiënten 11 en 35 zijn daar duidelijke voorbeelden van), maar daarbij nog méér, nl. die veranderingen in functie en

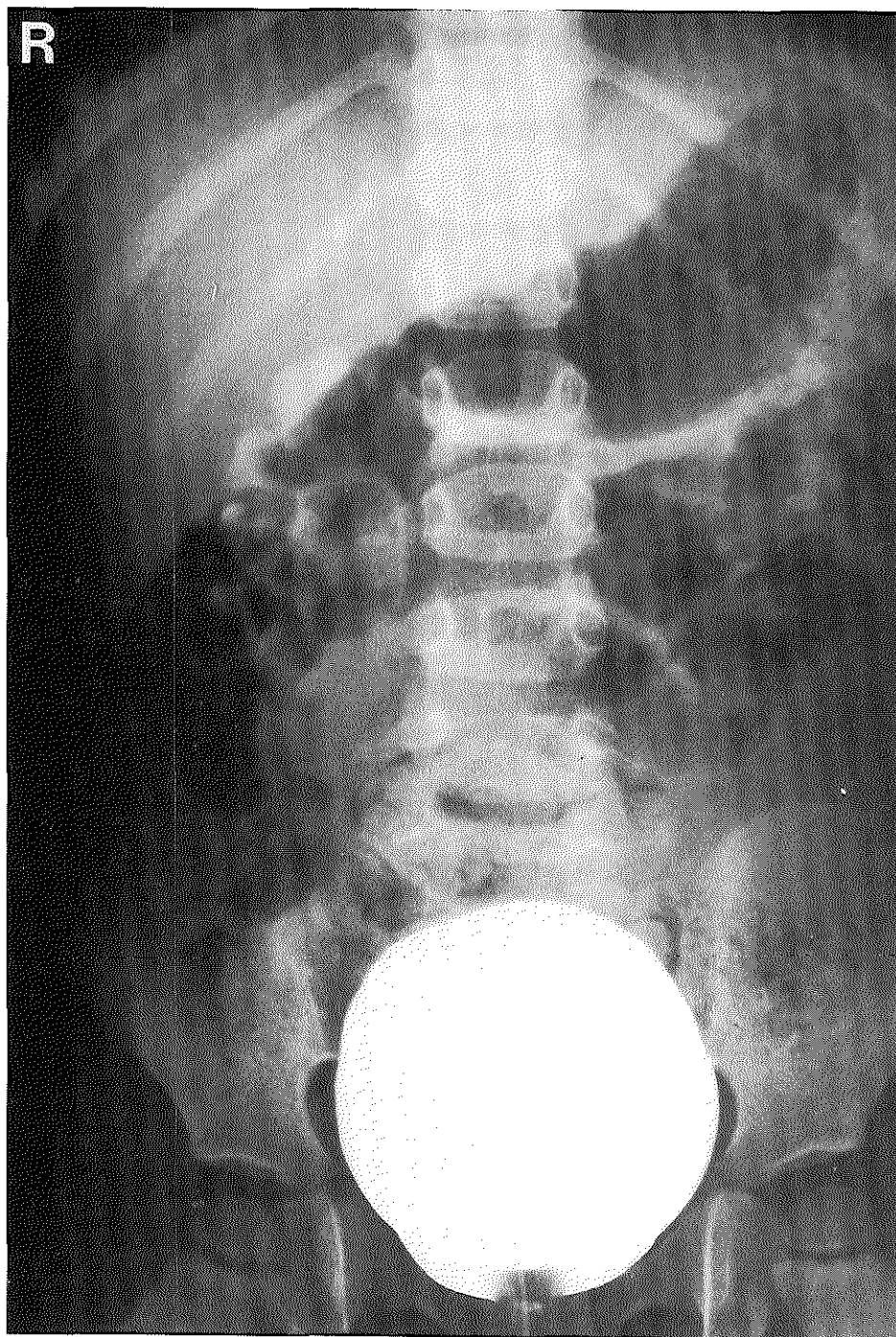


Foto 53: Cystogram van patiënt 37 (prac-operatief).

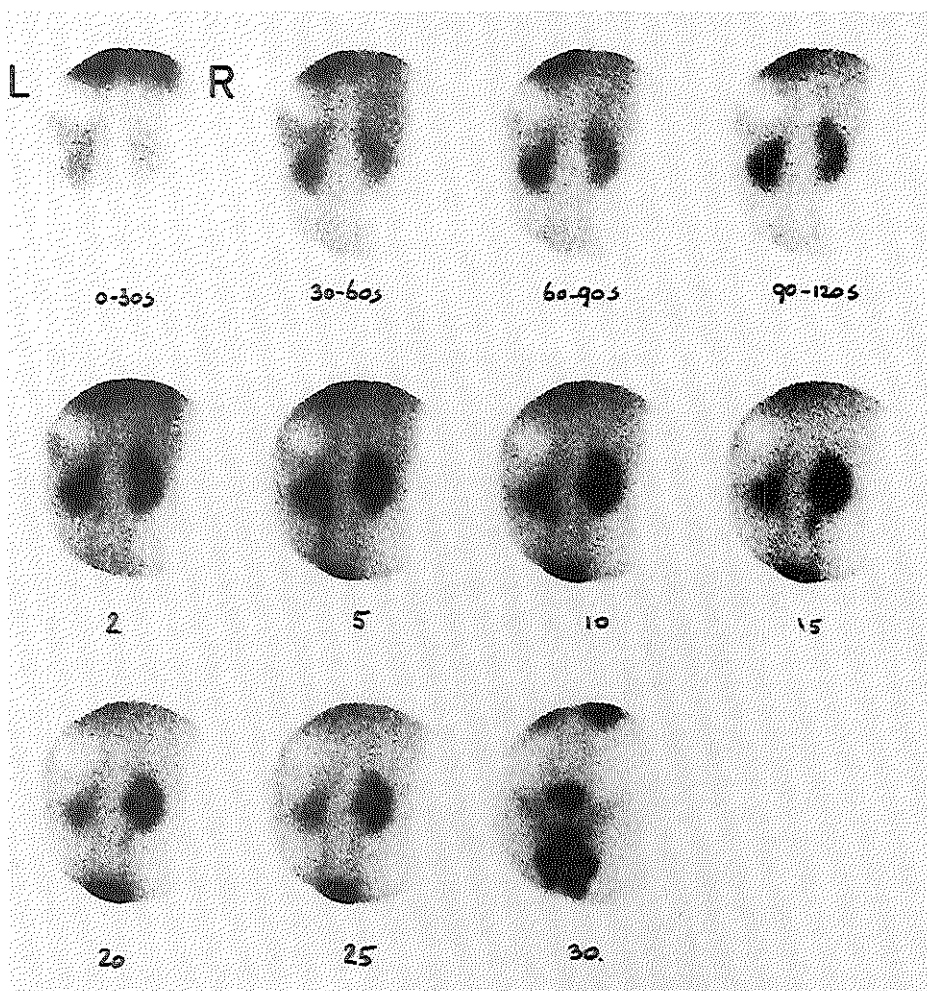


Foto 54: DTPA scan 1 van patiënt 37 (prae-operatief).

grootte, die niet op een IVP zijn waar te nemen. In veel gevallen is ook een afvloedsverbetering na pyelumplastiek duidelijker met het scanningonderzoek waar te nemen dan op een IVP; patiënt 15 is daar een goed voorbeeld van; haar prae-operatieve foto's (no. 25 en 26) werden reeds besproken (blz. 91); foto's 57 en 58 laten het post-operatieve 15 min. IVP en de post-operatieve scan zien. Prae- en post-operatieve IVP's (foto's 25 en 27) verschillen niet zó veel; daarentegen is op foto 58 een aanzienlijk betere afvoer uit de linker nier (vanaf het 5 min. plaatje) te zien dan op foto 26.

Tenslotte laten de foto's 16 en 17 het prae-operatieve onderzoek zien van patiënt 21; de foto's 59 en 60 het post-operatieve IVP en de post-operatieve

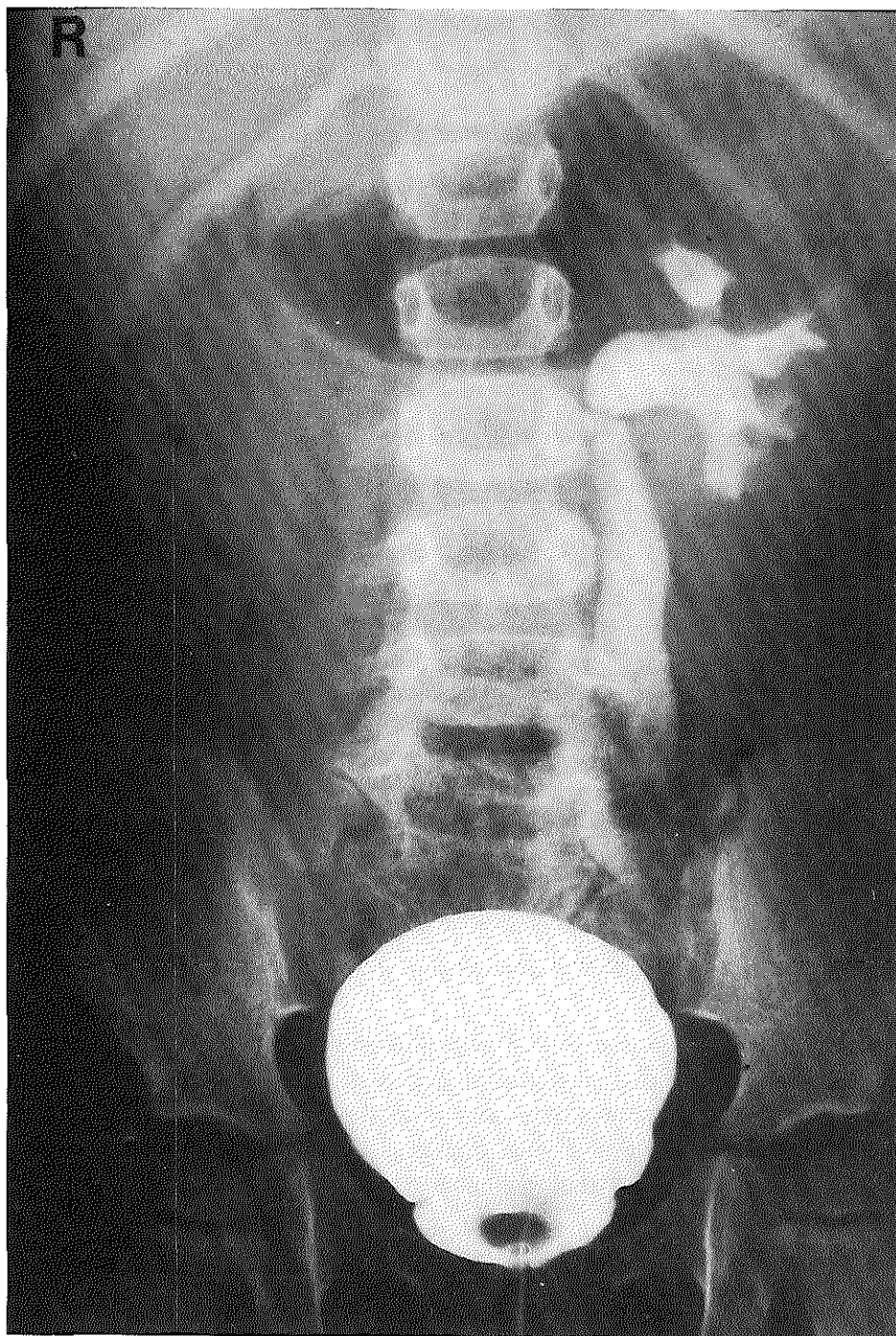


Foto 55: Cystogram van patiënt 37 (post-operatief).

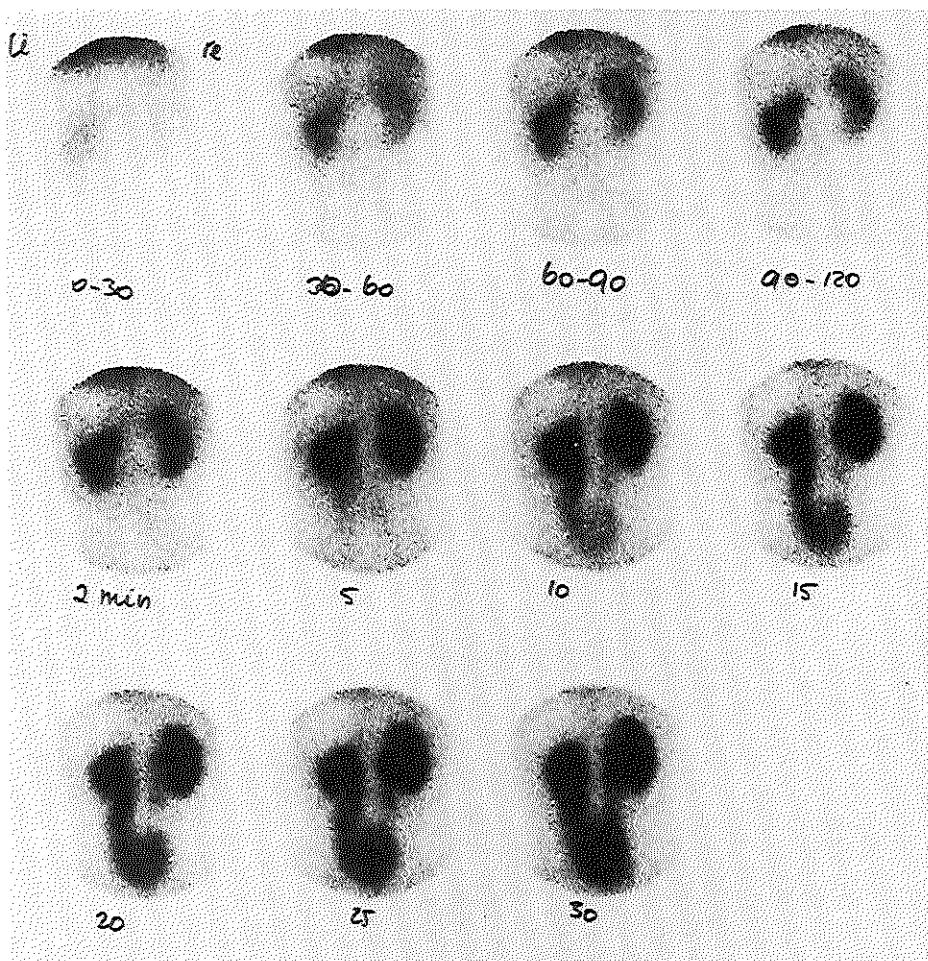


Foto 56: DTPA scan 2 van patiënt 37 (post-operatief).

scan. In dit geval laat het IVP de morfologische verandering (verbetering) van de linker nier zien, terwijl dit minder duidelijk is op de post-operatieve scan; deze geeft hier weer beter de functieverandering (verbetering) links weer. In dit geval vullen de beide onderzoeken elkaar goed aan. De overige patiënten uit tabel 15 behoeven geen nadere uitleg.

IV. 3.4.4 Conclusies

Bij follow-up studie van kinderen na urologische operaties blijkt, dat DTPA scanningonderzoek zeker die informatie geeft, die ook het tot nu toe gebruikelijke IVP onderzoek geeft, zoals verbeterde afvoer, of juist stuwings (in

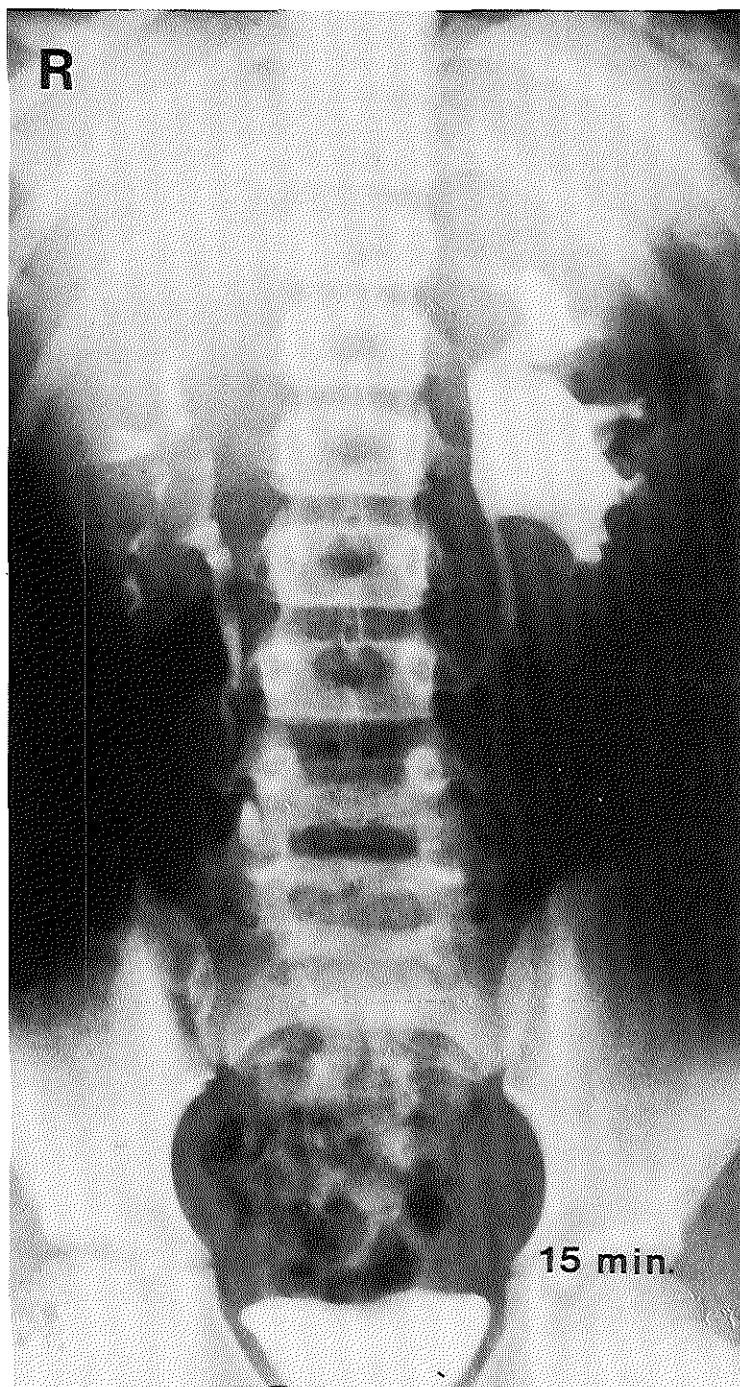


Foto 57: 15 Min. opname van IVP van patiënt 15 (post-operatief).

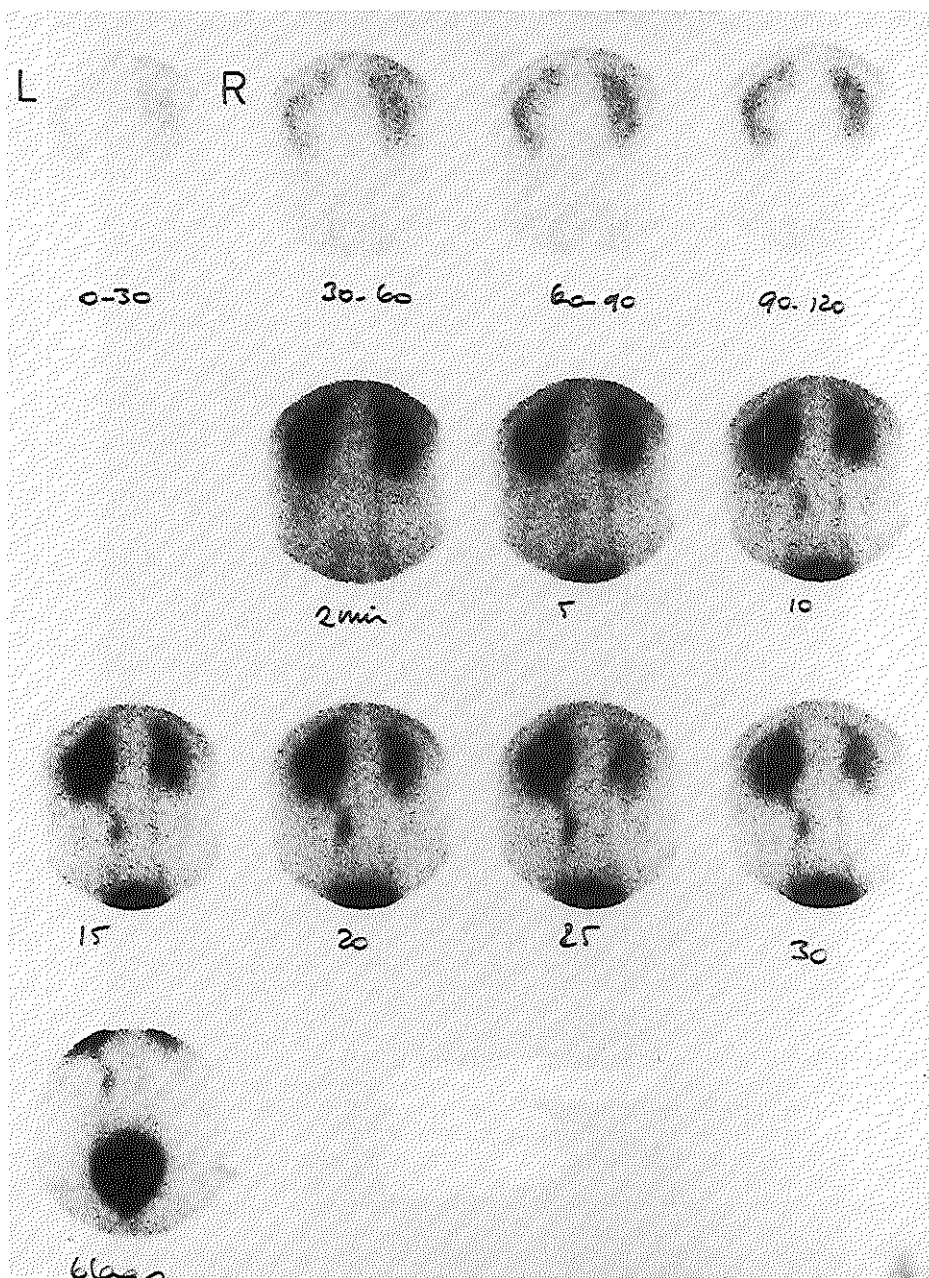


Foto 58: DTPA scan 2 van patiënt 15 (post-operatief).

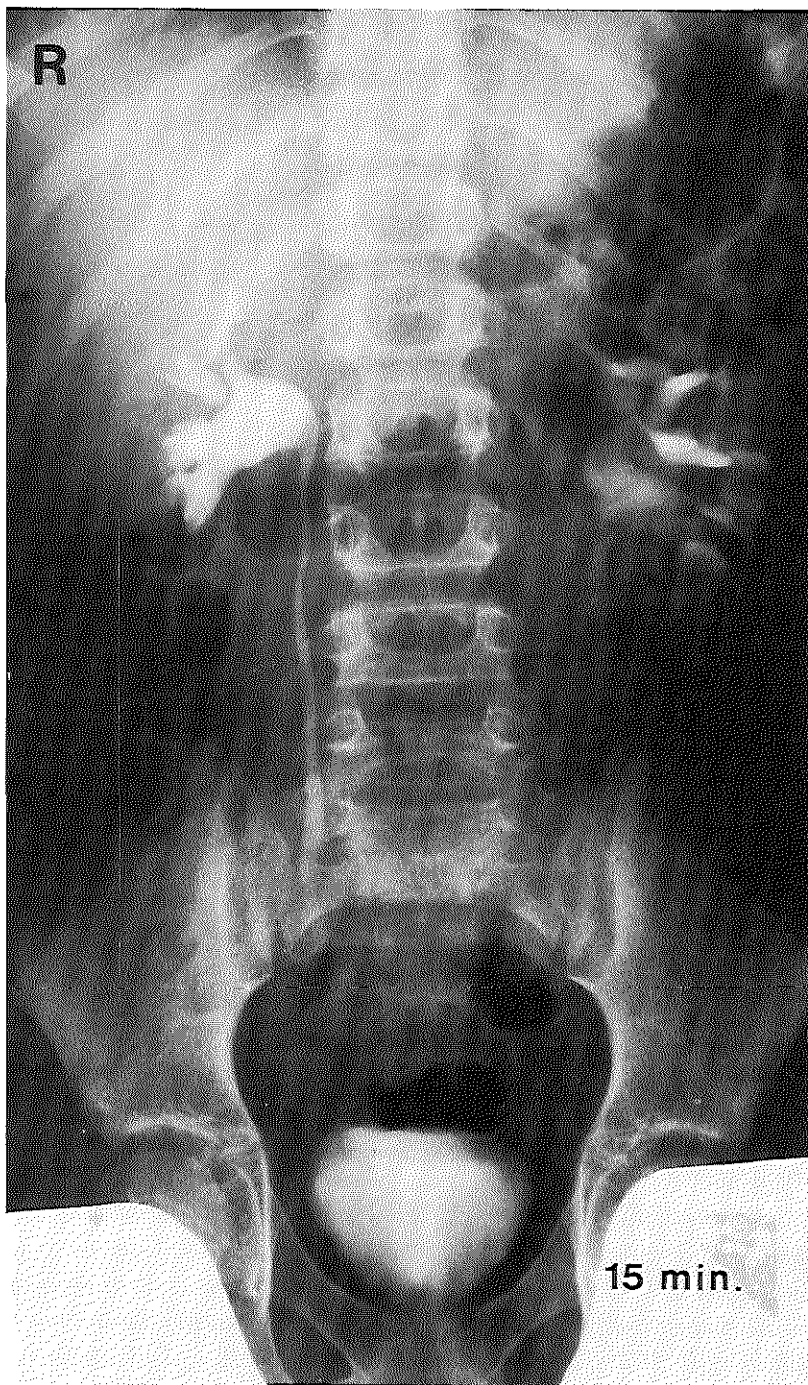


Foto 59: 15 Min. opname van IVP van patiënt 21 (post operatief).

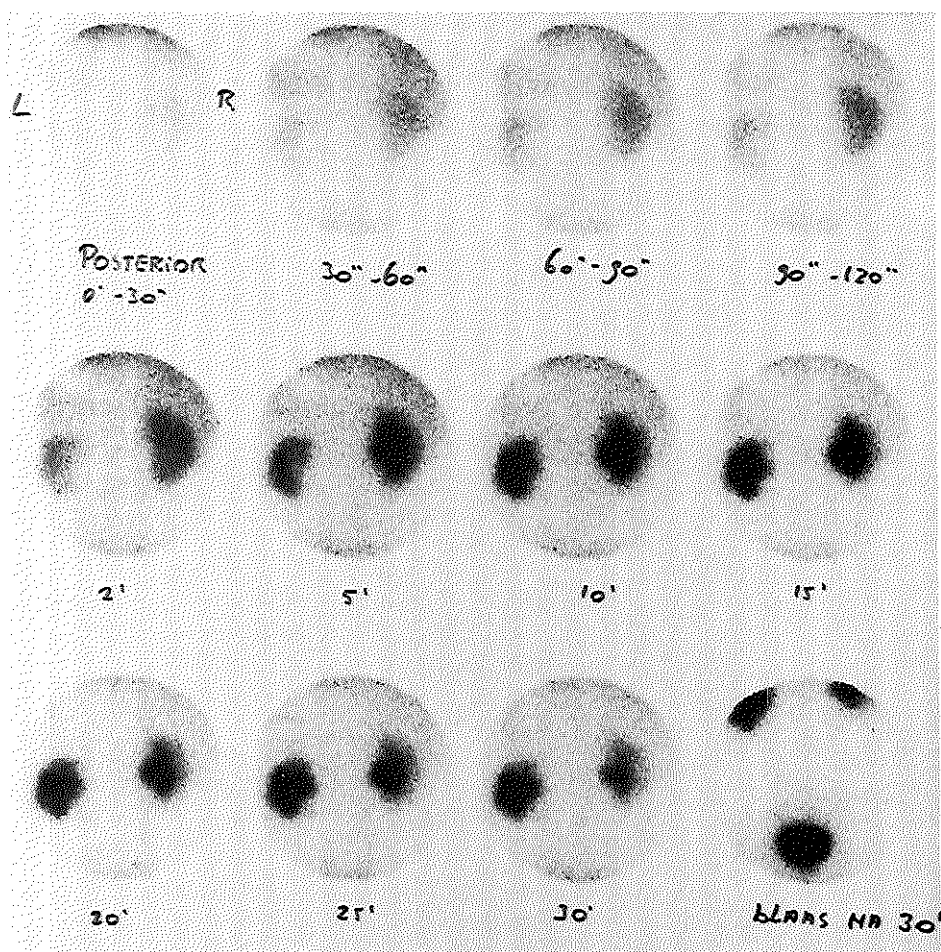


Foto 60: DTPA scan 2 van patiënt 21 (post-operatief).

geval van complicaties). Daarbij geeft het scanningonderzoek nog extra informatie over functie- en/of grootteverandering van de geopereerde nier; bij de interpretatie van niergrootte moet wel rekening gehouden worden met de leeftijd en de groei van het kind. Vanwege de extra informatie komen eventuele complicaties nog duidelijker aan het licht. Derhalve kan in veel gevallen het post-operatieve IVP beter vervangen worden door een DTPA scan; ook bij langere follow-up van geopereerde patiënten lijkt de voorkeur uit te gaan naar regelmatig DTPA scanningonderzoek in plaats van het tot nu toe gebruikelijke IVP. Dit zou een duidelijke afname in stralenbelasting betekenen voor urologisch geopereerde kinderen. Uit deze studie kan niet worden geconcludeerd, dat cystografiecontrole na reïmplantatie beter

vervangen kan worden door een isotopenstudie. Wel hebben anderen reeds onderzoek in die richting gedaan; met behulp van isotopen kan reflux goed worden aangetoond, met eveneens een aanzienlijk geringere stralenbelasting dan bij cystografie-onderzoek.

IV. 3.5 Onderzoek bij 1 patiënt met nierarteriestenose.

Bij patiënt 44 (♂) werd op de leeftijd van 12 jaar door de schoolarts een hypertensie vastgesteld van 160/100. Om deze reden werd hij voor nadere diagnostiek en behandeling verwezen. De jongen was tot dan toe altijd goed gezond geweest. Wel bleek hij zo nu en dan wat last van hoofdpijn te hebben; verdere klachten waren er echter niet. Bij onderzoek werden geen cardiale of endocriene oorzaken voor de hypertensie gevonden; ook werden diagnoses als pyelonefritis, glomerulonefritis en nierinsufficiëntie uitgesloten. Het serum creatinine bedroeg $57,5 \mu\text{mol/l}$; de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ was $107,3 \text{ ml./min./} 1,73 \text{ m}^2$. Een IVP zag er normaal uit. Er werd besloten tot selectieve angiografie van beide nieren. Dat leverde de diagnose nierarteriestenose aan de rechter kant op. Foto's 61 en 62 laten subtractiebeelden van het angiogram zien; de pijl op beide foto's laat de plaats van de stenose zien; foto 62 toont duidelijk het zgn. "jet-fenomeen". Tegelijk met dit angiografie-onderzoek werden bloedmonsters afgenomen uit venae renales links en rechts en uit de vena cava inferior voor reninebepaling. De renine werd bepaald als angiotensine I bij 37° en pH 6; de resultaten waren de volgende:

- vena renalis links (VRL); $12,6 \text{ ngram/ml./uur}$
- vena renalis rechts (VRR); $28,3 \text{ ngram/ml./uur}$
- vena cava inferior (VCI); $10,4 \text{ ngram/ml./uur}$
- $\text{VRL/VRR} = 2,2 (> 1,5)$
- $\text{VRL/VCI} = 1,2 (< 1,3)$

Op grond van deze gegevens was er zeker sprake van renovasculaire hypertensie, veroorzaakt door nierarteriestenose rechts. Besloten werd tot operatie, waarbij het stenotische gedeelte van de a. renalis werd gerececeerd. Deze operatie vond plaats met onderkoeling van de nier; de ischaemietijd bedroeg 45 min. Vermoedelijk door extra uitstorting van renine door manipulatie aan de nier steeg tijdens operatie de tensie tot 200/140. Post-operatief bleef gedurende 3 dagen de tensie nog hoog, maximaal 190/120. Daarna normaliseerde de bloeddruk zich snel tot 130/80. Post-operatief deden zich verder geen problemen voor. 6 Maanden na operatie was de bloeddruk bij poliklinische controle 120/80.

Bij deze jongen werd prae-operatief een nierscan gemaakt, evenals op de 4e

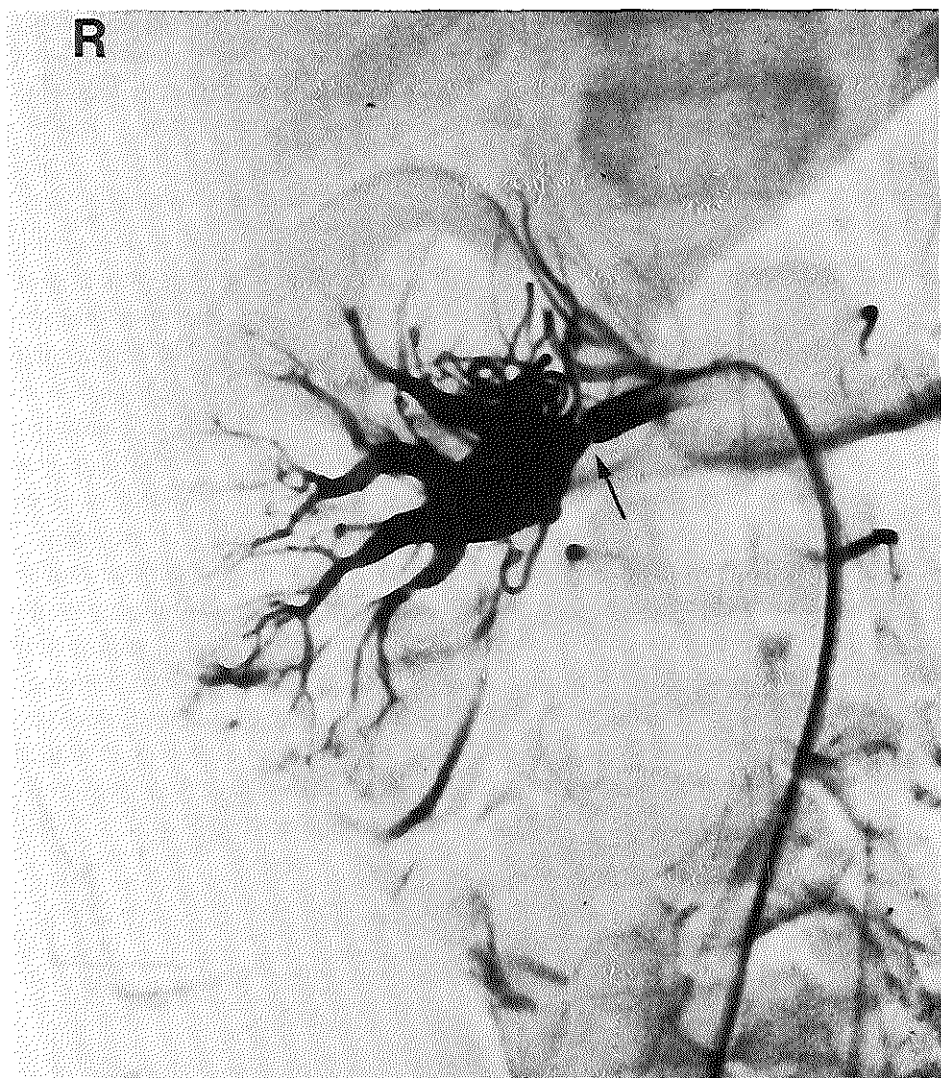


Foto 61 en 62: Subtractiebeelden van selectief angiogram van patiënt 44; de pijl geeft op beide foto's de plaats van de stenose aan; op foto 62 voorbij de pijl het zgn. "jet-fenomeen".

en 18e dag post-operatief. De foto's 63, 64 en 65 laten de 3 opeenvolgende scans zien. Helaas startte bij het eerste onderzoek de computer te laat, pas kort na de 1e minuut na injectie. Dit betekende, dat geen berekeningen mogelijk waren in de perfusiefase; de gescheiden functieberekeningen vonden in dit geval plaats tussen 90 en 150 seconden na injectie. Om goed te kunnen vergelijken gebeurde ditzelfde ook bij het 2e en 3e onderzoek. Op 't oog is er op foto 63 geen verschil tussen links en rechts in de perfusiefase te

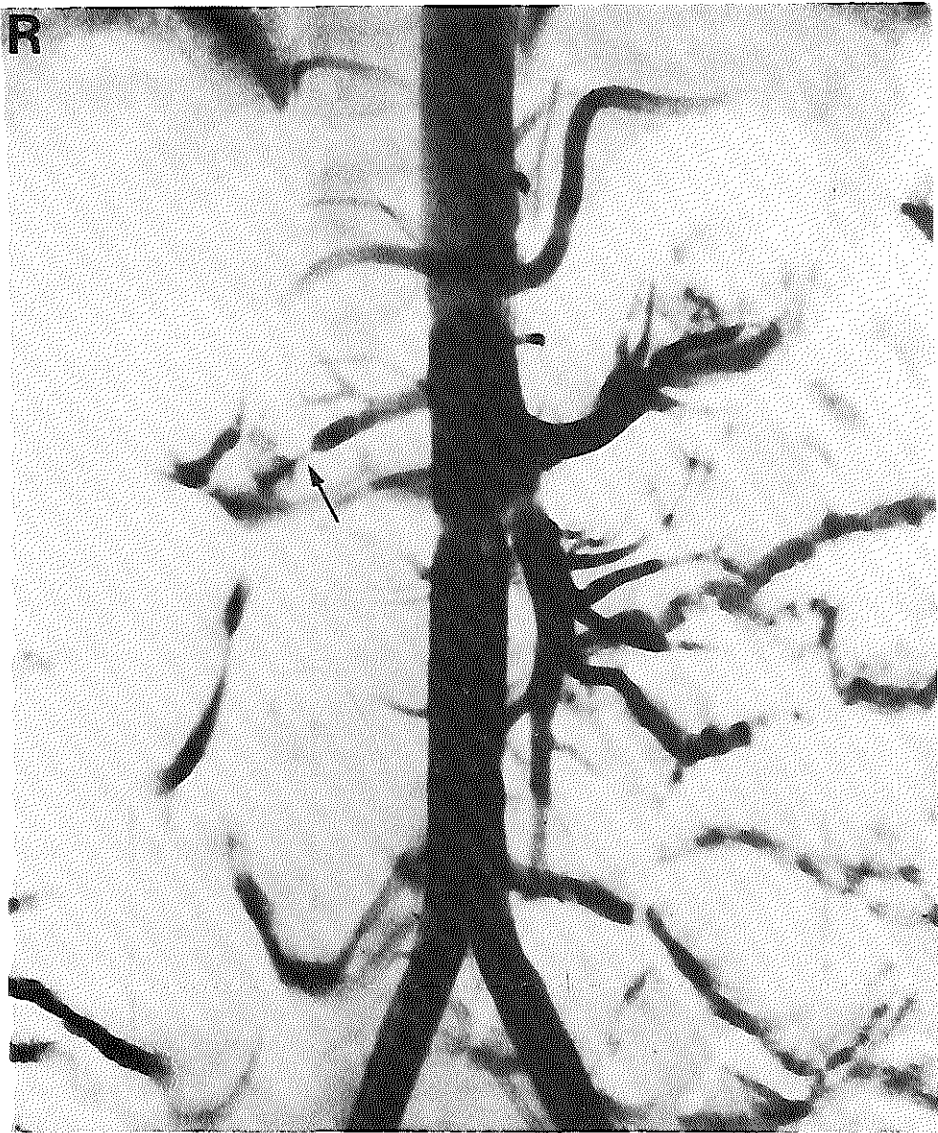


Foto 62.

zien; wellicht zal er toch wel een verhoogde perfusie index voor rechts geweest zijn. Hilson e.a. (1978) vonden in alle gevallen van nierarteriestenose na niertransplantatie een verhoogde perfusie index. De GFR-berekening bij patiënt 44 kwam voor de rechter nier uit op 46%. Op foto 64 is te zien, dat in de 2e minuut na injectie de activiteit in de rechter nier iets minder is dan in de linker nier; de GFR-berekening voor de rechter nier kwam bij dit onderzoek uit op 40%; ongetwijfeld is deze, niet ernstige, vermindering in functie een

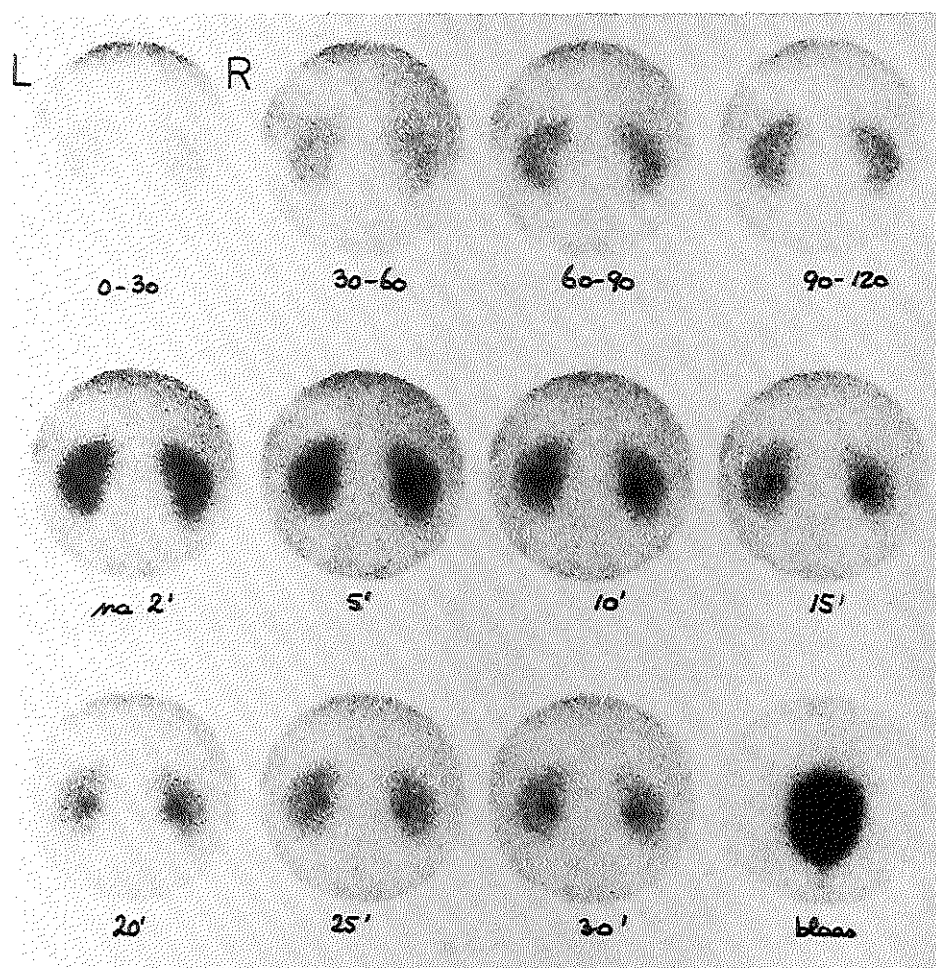


Foto 63: DTPA scan I van patiënt 44 (prae-operatief).

gevolg geweest van de ischaemietijd tijdens operatie. Op de 4e dag post-operatief was het serum creatinine $55 \mu\text{mol/l}$ en bedroeg de $\text{GFR}_{\text{formule}}$ $112 \text{ ml./min./}1,73 \text{ m}^2$; de totale functie leek dus niet te zijn veranderd. Foto 65 laat een weer toegenomen activiteit in de 2e minuut in de rechter nier zien ten opzichte van foto 64. Op de 18e dag na operatie was de functie van de rechter nier weer toegenomen tot 47%. De totale nierfunctie werd op deze dag niet meer bepaald.

IV. 3.5.1 Concluesies.

Uit het onderzoek bij deze patiënt blijkt, dat bij een duidelijke nierarterie-

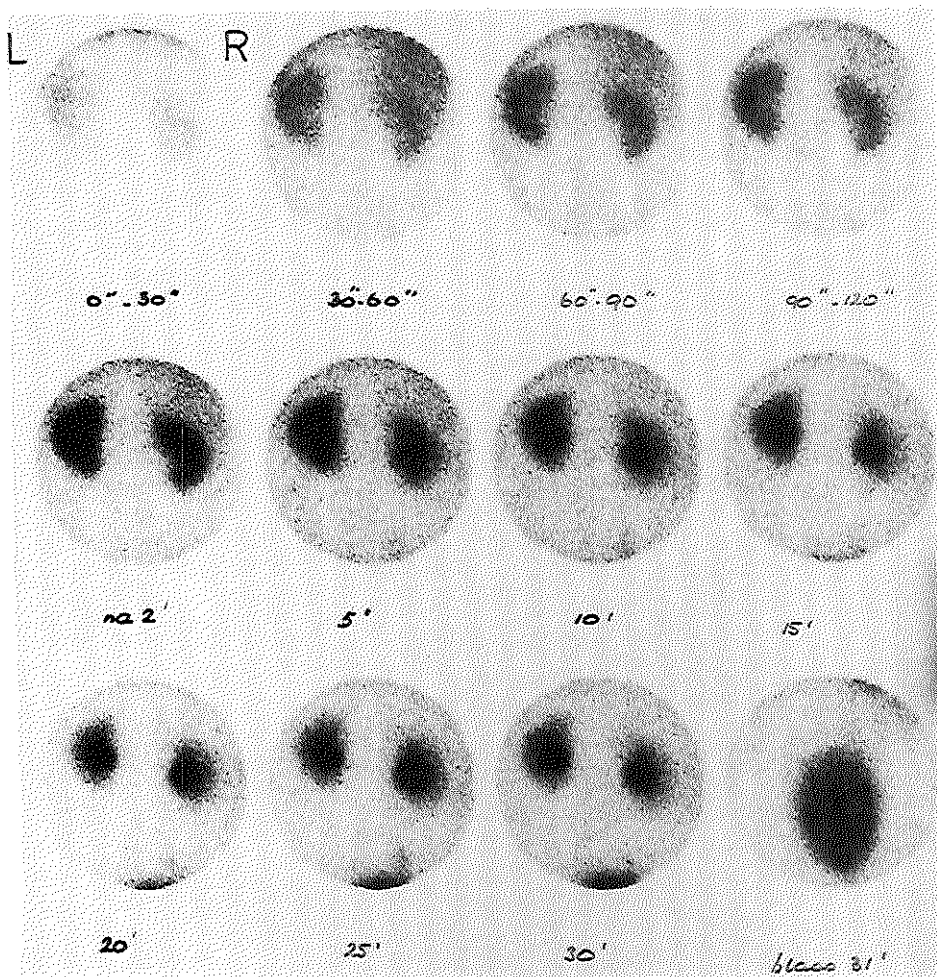


Foto 64: DTPA scan 2 van patiënt 44 (post-operatief).

stenose de functie van de betreffende nier niet gestoord hoeft te zijn; vervolgens, dat de verminderde perfusie van de betreffende nier ook niet zichtbaar hoeft te zijn in de eerste fase van de DTPA scan. Deze verminderde perfusie zou volgens andere onderzoekers wel tot uiting zijn gekomen door meting van de perfusie index; deze zou dan verhoogd zijn. Daar een verhoogde perfusie index niet specifiek is voor nierarteriestenose, en daar ook de juiste lokalisatie van een stenose nooit te zien zal zijn op de DTPA scan, zal het scanningonderzoek nooit de plaats kunnen innemen van angiografie-onderzoek en/of reninebepalingen bij de diagnostiek van nierarteriestenose. Wel zou het scanningonderzoek van nut kunnen zijn bij de follow-up na chirurgisch opheffen van de stenose.

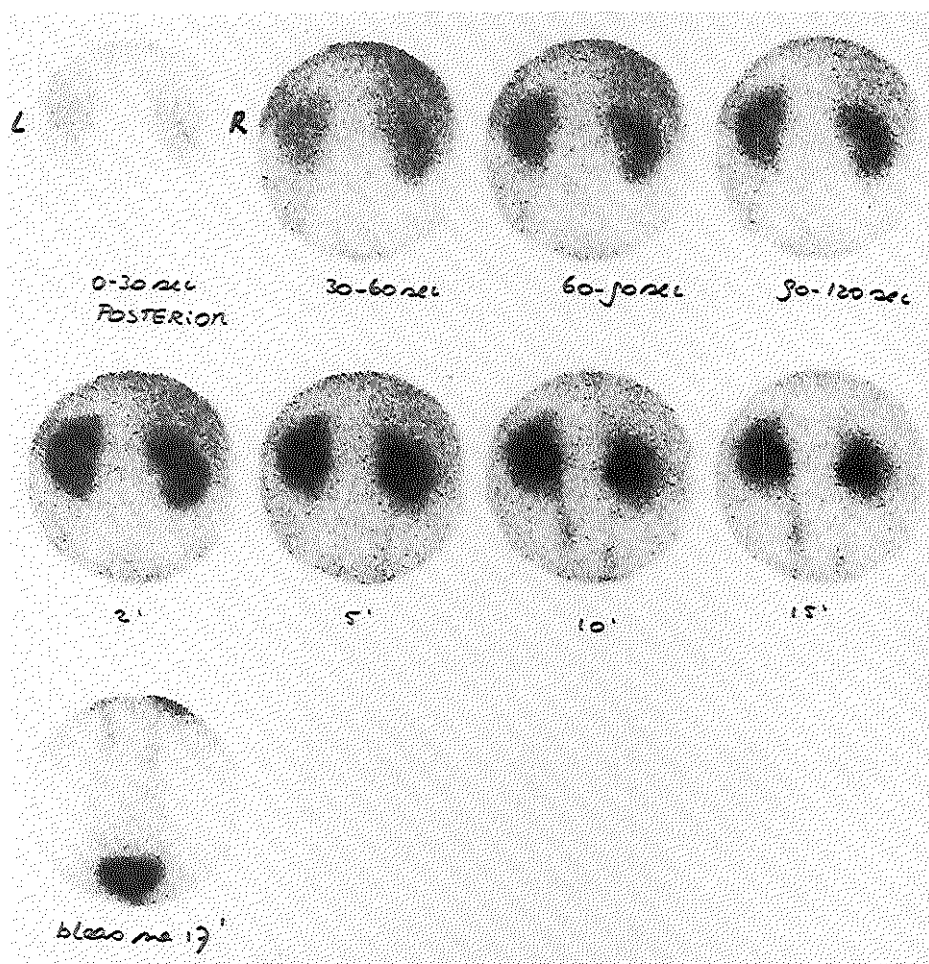


Foto 65: DTPA scan 3 van patiënt 44 (post-operatief).

IV. 3.6 Enkele algemene beschouwingen aangaande het DTPA scanningonderzoek.

Bij het opzetten van het boven beschreven DTPA scanningonderzoek, wat primair bedoeld was om de methode van onderzoek zowel op geschiktheid te testen, alsook klinisch toe te passen voor gescheiden nierfunctiebepalingen, is bewust gekozen voor de scanningmethode in plaats van de renografie-methode (zie ook blz. 23). Bij renografie is er immers, speciaal bij kinderen, het probleem van mogelijk onjuiste lokalisatie van de detectoren. Dit

probleem vervalt bij scanningonderzoek. Instellen van "regions of interest" boven de nieren is gebleken betrouwbaar te zijn. Bij het meten van de activiteit boven linker of rechter nier treedt geen storing van de activiteit van de contralaterale nier op, wat bij renografie-onderzoek wel mogelijk is, zeker wanneer de afmetingen van de collimatoren ondanks aanpassing toch nog te groot zijn voor kleine kinderen. Uit het onderzoek is nog een belangrijk ander voordeel van scanningonderzoek boven renografie gebleken; het geven van méér functionele informatie. Een vertraagde 3e fase van een renogram kan bijvoorbeeld op een scan zichtbaar worden als ófwel een afvloedsbelemmering, hoog of laag, ófwel een slecht functionerende boven- of onderpool van een dubbelsysteem, ófwel soms als reflux. Daarbij komt ook nog het extra voordeel van de mogelijkheid tot nierlengtemeting.

Praktische problemen hebben zich, afgezien van enkele kleine storingen met de computer, tijdens het onderzoek met de kinderen nooit voorgedaan, zelfs niet met de kleinste kinderen, enkele zuigelingen, van wie de jongste 5 maanden was. Slutsky e.a. (1977) beweren zelfs, dat juist bij pasgeborenen, verdacht van urologische afwijkingen, een DTPA scan vaak méér informatie geeft dan een IVP. Het in hoofdstuk III. 3 (blz. 36) beschreven vacuum te zuigen matrasje is voor de fixatie van kleine kinderen zeer nuttig gebleken.

De eigenschappen van Tc^{99m} en DTPA werden reeds in hoofdstuk II. 1.2.3 (blz. 25) besproken. In hoofdstuk II. 1.3 (blz. 28) werden gegevens uit de literatuur aangehaald over de stralenbelasting van Tc^{99m} -DTPA. Er bleken duidelijke verschillen te bestaan tussen de getallen, opgegeven door Webster e.a. (1974) en die door Ephraïm (1978). Deze verschillen hebben er toe geleid, dat in dit onderzoek niet een poging gedaan is om de stralingsdoses te meten. Immers, in een onderzoek als dit, is de exacte stralingsdosis afhankelijk van de exact geïnjiceerde dosis, de nierfunctie, de hydratietoestand en uiteraard ook van de mictiefrequentie. Dit zijn te veel variabelen om tot exacte gegevens te kunnen komen. In ieder geval is getracht de stralenbelasting zo laag mogelijk te houden door een zo laag mogelijke dosis Tc^{99m} -DTPA te geven, de kinderen extra te hydreren en ze zo snel en zo vaak mogelijk na het onderzoek te laten uitplassen ofwel de luiert te verwisselen. Vooral de gonadendosis is sterk van boven vermelde variabelen afhankelijk. O'Reilly e.a. (1979) geven voor onderzoek met Tc^{99m} -DTPA de volgende gonadenbelasting op: voor de testes ongeveer 7% van de belasting voor de blaas; voor de ovaria 10 a 11% van die van de blaas. Deze getallen gelden voor onderzoek bij volwassenen; de auteurs beschrijven echter niet de omstandigheden, waarbij hun metingen zijn verricht. Silkalns e.a. (1973) vonden een 10 voudig verschil in gonadenbelastingen bij verschillen in blaasledigingen per 20 of per 90 minuten; deze metingen werden echter weer niet met Tc^{99m} -

DTPA, maar met J^{125} -iothalamaat en J^{131} -hippuran uitgevoerd; overigens wel bij kinderen. Hoe het ook zij, vele auteurs zijn het erover eens, dat urologische isotonenonderzoekingen een aanzienlijk lagere stralenbelasting betekenen dan röntgenonderzoek van nieren en/of urinewegen. O'Reilly e.a. (1979) spreken bij gebruikmaking van 10 mCi Tc^{99m} -DTPA voor nierscanningonderzoek van een gonadendosis van 10% van die van een IVP. Pixberg (1977) durft zelfs te beweren, dat zijn renografie-onderzoek een 100 maal lagere stralenbelasting betekent dan het maken van een IVP.

Er zijn momenteel hoge verwachtingen van het isotoop J^{123} , met een halfwaaarde tijd van 13 uur en een nog aanzienlijk lagere stralenbelasting dan die van enig ander bruikbaar isotoop. J^{123} is echter op dit moment nog zeer kostbaar en nog slechts op zeer beperkte schaal verkrijgbaar.

Tabel 16.

Overzicht van de 51 patiënten, die zijn verwerkt in de hoofdstukken
III. 1, III. 3 en IV. 1, IV. 3, IV. 4 en IV. 5.

patiënt no.	geslacht en leef- tijd (in jaren) bij (prae-opera- tief) onderzoek	diagnose bij (prae-operatief) onderzoek
1	♀ 8	neurogene blaas; hydronefrose-pyelonefritis beiderzijds; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds; status na opheffen stoma links.
2	♀ 4	pyelonefritis beiderzijds; status na diverse reïmpplantatie-operaties; status na aanleggen ureterocutaneostomie rechts.
3	♀ 6/12	agenesie rechts; hydro-ureter en hydronefrose links.
4	♂ 8	hydronefrose en hydro-ureter links; vesico-ureterale reflux links.
5	♂ 1 3/12	status na chirurgische correctie anusatresie en oesophago-tracheale fistel; status na reïmpplantatie beiderzijds; subpelviene stenose links.
6	♂ 12	subpelviene stenose links; nefrolithiasis links.
7	♂ 1 10/12	pyelonefritis beiderzijds; vesico-ureterale reflux beiderzijds; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds; nierinsufficiëntie.

Tabel 16 (vervolg)

8	♀ 7/12	status na chirurgische correctie anusatresie; beiderzijds dubbelsystemen met pyelonefritis; status na reïmpplantatie rechts; status na bovenpoolsresectie rechts; status na aanleggen ureterocutaneostomie links.
9	♀ 6	subpelviene stenose rechts.
10	♂ 5/12	obstructieve uropathie; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds.
11	♂ 2 11/12	obstructieve uropathie; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds; nierinsufficiëntie.
12	♂ 1 11/12	obstructieve uropathie; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds.
13	♂ 1	obstructieve uropathie; dubbelsysteem links; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds; nierinsufficiëntie.
14	♂ 5	obstructieve uropathie; status na aanleggen ureterocutaneostomie beiderzijds; lichte nierinsufficiëntie.
15	♀ 9	subpelviene stenose links.
16	♂ 11/12	dubbelsysteem links; status na verwijdering hydronefrotische onderpool links; subpelviene stenose rechts.
17	♂ 5	status na pyelumplastiek links; subpelviene stenose rechts; pyelonefritis beiderzijds; lichte nierinsufficiëntie.
18	♂ 12	subpelviene stenose links.
19	♂ 1 11/12	pyelonefritis beiderzijds; status na reïmpplantatie beiderzijds; schrompelnier rechts; lichte nierinsufficiëntie.
20	♀ 7	vesico-ureterale reflux rechts.
21	♂ 10	status na pyelumplastiek rechts; hydronefrosc-pyelonefritis links; subpelviene stenose links.
22	♂ 7	subpelviene stenose links; nefrolithiasis links.
23	♀ 4	vesico-ureterale reflux beiderzijds.
24	♀ 4	status na reïmpplantatie rechts; vesico-ureterale reflux rechts; pyelonefritis rechts.

Tabel 16 (vervolg)

25	♂ 15	status na pyelolithotomie links; nefrolithiasis links; pyelonefritis en schrompeling links.
26	♂ 9	vesico-ureterale reflux rechts.
27	♀ 6	neurogene blaas; pyelonefritis beiderzijds; vesico-ureterale reflux links.
28	♀ 6/12	dubbelsysteem links met hydronefrotische onderpool links; vesico-ureterale reflux in onderpool links.
29	♂ 7	hypercalciurie; nefrolithiasis met hydronefrose links.
30	♀ 10/12	pyelonefritis links; vesico-ureterale reflux links.
31	♂ 4	hydronefrose en hydro-ureter links; intramurale ureterstenose links.
32	♀ 7	vesico-ureterale reflux rechts.
33	♀ 3	vesico-ureterale reflux links.
34	♀ 3	status na gecompliceerde reïmplantatie-operatie links; hydronefrose en hydro-ureter links.
35	♂ 9	hypospadie; subpelviene stenose rechts.
36	♂ 1 2/12	hypoplasie rechts; vesico-ureterale reflux links en rechts.
37	♀ 2 4/12	pyelonefritis rechts; vesico-ureterale reflux rechts.
38	♂ 9	status na multipole reïmplantatie-operaties rechts; status na aanleg en weer opheffen van stoma rechts; hydronefrose rechts; vesico-ureterale reflux rechts.
39	♀ 6	agenesie rechts; hydronefrose links door subpelviene stenose.
40	♀ 5	dubbelsysteem links; status na resectie ureterocèle en hemi-nefrectomie links; status na reïmplantatie beiderzijds; toenemende hydronefrose links.
41	♀ 13	pyelonefritis beiderzijds; schrompelnier links; vesico-ureterale reflux beiderzijds.
42	♂ 2 10/12	hypo- of dysplasie beiderzijds; nauwelijks functionerende nier links; nierinsufficiëntie.
43	♂ 4	neurogene blaas; pyelonefritis beiderzijds; vesico-ureterale reflux beiderzijds; bekkennier links.

Tabel 16 (vervolg)

44	♂ 12	hypertensie bij nierarteriestenose rechts.
45	♂ 13	status na niertransplantatie.
46	♀ 14	status na niertransplantatie.
47	♂ 15	status na niertransplantatie.
48	♀ 15	status na niertransplantatie.
49	♀ 2 6/12	subpelviene stenose rechts.
50	♂ 11	status na niertransplantatie.
51	♀ 14	pyelonefritis beiderzijds; status na aanleggen uretero-ileocutaneostomie.

HOOFDSTUK V

SLOTCONCLUSIES

In diverse onderverdelingen van het vorige hoofdstuk werden de conclusies vermeld van de verschillende onderdelen van het onderzoek. Hieruit laten zich een aantal slotconclusies afleiden:

1. Uitkomsten van creatinine clearance studies zijn vaak onbetrouwbaar, vooral bij kinderen, wegens onbetrouwbare urine-opvang.
2. Bepalingen van de GFR uit de plasmaverdwijningscurve na "single injection" van isotopen zijn, mits men veel ervaring heeft, goede methoden om de totale nierfunctie te berekenen. Er zijn echter gemakkelijk fouten te maken, zowel tijdens de onderzoek- alsook bij de berekeningsprocedure.
3. Wegens de goede correlatie tussen de GFR_{formule} en creatinine clearances met betrouwbare urine-opvang enerzijds, en de GFR_{formule} en "single injection" J^{125} -iothalamaat (of Cr^{51} -EDTA) clearances, na eliminatie van mogelijke fouten, anderzijds, lijkt de beste, eenvoudigste, goedkoopste en bovendien stralingsvrije methode ter bepaling van de totale nierfunctie bij kinderen te zijn de berekening van de GFR uit de formule:

$$GFR/1,73 \text{ m}^2 = \frac{39,8 \times \text{lengte (cm)}}{\text{serum creat. } (\mu\text{mol/l})} (\text{ml./min./1,73 m}^2)^*$$

Hierbij moet worden aangetekend, dat in geval van ernstige dystrofie de GFR zou kunnen worden overschat.

4. Met Tc^{99m} -DTPA nierscanningonderzoek kan men de procentuele gescheiden nierfunctie (GFR) berekenen. Daarnaast is het een nuttig (aanvullend) diagnosticum bij urologische afwijkingen. Bovendien is ook

* Deze formule geldt voor creatininebepalingen volgens de Vries en van Daatselaar; in geval van bepalingen met behulp van de "autoanalyzer" moet het getal 39,8 worden vervangen door 52,5.

de grootte van een nier met deze onderzoek methode te bepalen; de meting van de nierlengte, uitgaande van een scan, lijkt betrouwbaarder dan die, uitgaande van een IVP.

5. Bij urologische afwijkingen kunnen bepaling van GFR_{formule} en DTPA scanningonderzoek samen leiden tot indicatie of contra-indicatie voor een chirurgische ingreep.
6. Na een urologische operatie is DTPA scanningonderzoek nuttig voor bepaling van nierfunctie en niergrootte van de betreffende geopereerde nier(en); buiten dat geeft het onderzoek ook informatie over eventuele verbeterde afvoer of juist stuwingscomplicaties. Derhalve kan in veel gevallen een post-operatief IVP beter vervangen worden door een DTPA scan; hetzelfde geldt voor regelmatige controles bij langdurige follow-up van patiënten na operatie.
7. Ook na niertransplantatie heeft nierscanningonderzoek zijn nut bewezen. Zelfs bij zeer geringe functie is er activiteit in het transplantaat te zien, mits er maar enige perfusie is. Een eventuele afvoedsbelemmering laat zich met dit onderzoek ook goed zien. Ook de niergrootte bepaling is hier van belang; de niergrootte neemt toe bij afstoting, niet bij acute tubulusnecrose (ATN). Het is de ervaring van anderen, dat bepaling van de perfusie index differentiatie tussen afstoting en ATN ook mogelijk maakt.
8. Bij de diagnostiek van nierarteriestenose is DTPA scanningonderzoek minder nuttig gebleken. Wel zou het onderzoek toe te passen zijn in de follow-up na chirurgische correctie van de stenose.
9. De stralenbelasting van Tc^{99m} -DTPA nierscanningonderzoek is aanzienlijk geringer dan die van een IVP.
10. Nierscanningonderzoek is een weinig ingrijpend onderzoek voor kinderen en gemakkelijk toe te passen bij zuigelingen.

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft enkele methoden van nierfunctie-onderzoek bij kinderen, waarbij het accent ligt op het bepalen van de functie van rechter en linker nier afzonderlijk met behulp van $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA (technetium^{99m}-diethyleentriamine penta-azijnzuur) nierscanningonderzoek.

In *hoofdstuk I*, de inleiding, wordt uiteengezet, bij welk soort urologische afwijkingen bij kinderen het zin heeft gescheiden nierfunctieonderzoek te doen. Vervolgens wordt ook het doel van het onderzoek beschreven: het nagaan van de waarde en betrouwbaarheid van diverse methoden van (gescheiden) nierfunctieonderzoek; vervolgens het nagaan van het nut van gescheiden nierfunctieonderzoek, enerzijds voor diagnostiek alleen, anderzijds voor het stellen van een (contra-)indicatie tot een chirurgische ingreep, en vervolgens ook bij follow-up studie van kinderen, die een urologische ingreep moesten ondergaan; tenslotte het nagaan, of nierscanningonderzoek méér dan alleen functie-informatie, bijvoorbeeld ook informatie over niergrootte, zou kunnen geven.

In *hoofdstuk II* wordt een historisch overzicht gegeven van de ontwikkelingen van nierfunctie-onderzoeksmethoden, in het bijzonder van ontwikkelingen van isotopenonderzoek voor nierfunctie-bepaling; deze laatste ontwikkelingen zijn pas van de laatste 20 à 30 jaar. Ingegaan wordt op de verschillende methoden van isotopenonderzoek, zoals clearance methoden, "single injection" methoden en tenslotte gescheiden nierfunctie-onderzoeksmethoden, te weten renografie en nierscanning. Hierna volgen enkele opmerkingen aangaande stralenbelasting. Het hoofdstuk wordt afgesloten met de beschrijving van enkele methoden ter bepaling van de niergrootte.

In *hoofdstuk III* wordt de opzet van het eigen onderzoek beschreven; dit onderzoek bestond uit 3 onderdelen:

1. het nagaan van de betrouwbaarheid van de berekening van de GFR uit het serum creatinine, door gebruik te maken van een formule, waarin ook de lengte van het kind is verwerkt (GFR_{formule}) (Counahan, 1975, 1976);
2. het bepalen van de GFR uit de plasmaverdijningscurve na "single injection" van isotopen (Chantler, 1969, 1972, 1973; Donath, 1971);
3. nierscanningonderzoek met behulp van Tc^{99m} -DTPA, ter bepaling van de procentuele gescheiden GFR (Nielsen, 1977; Maissey, 1978), en ter bepaling van de niergrootte.

De protocollen van de 3 onderdelen van het eigen onderzoek worden uitvoerig beschreven. De dosering van Tc^{99m} -DTPA bedroeg 2,5 mCi/1,73 m², met een absoluut minimum van 1 mCi; dit was een lagere dosis dan tot dan toe in de literatuur was beschreven.

In *hoofdstuk IV* worden de resultaten van het onderzoek beschreven en besproken.

Allereerst bleek er een goede correlatie te bestaan tussen de uitkomsten van GFR_{formule} en die van creatinine clearance met betrouwbare urineopvang; in 22,5% (van 80 clearance studies) bleek de urine-opvang onbetrouwbaar geweest te zijn.

Ook de bepaling van de GFR uit de plasmaverdijningscurve na "single injection" van isotopen (berekend volgens de dubbele exponentiële analyse methode) bleek een betrouwbare uitkomst voor de nierfunctie te geven, mits diverse mogelijke fouten werden geëlimineerd. In dat geval werd een goede correlatie gevonden tussen de uitkomsten van de "single injection" J^{125} -iothalamaat (of Cr^{51} -EDTA) clearance en die van de 24 uren creatinine clearance (met betrouwbare urine-opvang), en een nog betere correlatie tussen de uitkomsten van de "single injection" clearance en die van GFR_{formule} .

Vervolgens worden de resultaten besproken van het nierscanningonderzoek, dat totaal 83 maal bij 51 patiënten werd uitgevoerd. Allereerst werd de interpretatie van een nierscan vergeleken met die van een IVP; er bleken overeenkomsten en verschillen te bestaan. Vervolgens werden (uitscheidings-) functie en grootte beoordeeld bij kinderen met slechts 1 nier; 5 van deze kinderen waren kinderen met een niertransplantaat; het transplantaat bleek goed te kunnen worden beoordeeld qua perfusie, uitscheidingsfunctie en grootte; dit laatste bleek van nut te kunnen zijn bij de differentiatie tussen afstoting en acute tubulusnecrose (ATN)

Daarna werd de betrouwbaarheid nagegaan van procentuele gescheiden nierfunctieberekeningen met behulp van de computer bij DTPA scanningonderzoek. Het verschil in door de computer gemeten activiteit boven linker

en rechter nier (in te stellen als "regions of interest"), minus achtergrond-activiteit in deze gebieden, gedurende de gehele 2e minuut na injectie, werd beschouwd als verschil in glomerulaire functie tussen linker en rechter nier. Slechts bij 5 (50%) van 10 kinderen met urine-afleiding aan 1 of 2 zijden was het mogelijk betrouwbare gescheiden creatinine clearance te bepalen; bij al deze 5 kinderen was het procentuele verschil in clearance tussen links en rechts vrijwel gelijk aan het procentuele verschil in functie, berekend met behulp van het DTPA scanningonderzoek.

Mede op grond van gescheiden functieberekeningen werd in 5 gevallen besloten tot nefrectomie van 1 nier, in een aantal andere gevallen juist tot behoud van een nier. De 5 genefrectomeerde nieren werden pathologisch anatomisch onderzocht met de vraag of de ingreep wel juist geweest was; in 4 (80%) van de 5 gevallen was dit duidelijk; in 1 geval werd door de patholoog anatoom aan de juistheid van de ingreep getwijfeld, doordat er nog een aantal normale glomeruli waren in een overigens sterk hydronefrotische nier; de restnierfunctie van het kind enkele maanden na de ingreep was goed en precies gelijk aan de prae-operatieve nierfunctie minus de (geringe) functie van de genefrectomeerde hydronefrotische nier. De nierlengte van de 5 bij operatie weggenomen nieren kwam goed overeen met de gemeten lengte op de nierscan.

Bij 27 van de 31 kinderen, die een urologische operatie ondergingen werd 3 à 4 maanden na de ingreep een follow-up onderzoek gedaan, bestaande uit bepalingen van GFR_{formule}, uit het maken van een IVP en DTPA scan, en in geval van reïmplantatie ook van een cystogram. Bij dit follow-up onderzoek werd gekeken naar eventuele veranderingen in functie en grootte, ook naar een eventuele samenhang tussen de gevonden waarnemingen van het scanningonderzoek, het klinisch beeld en het röntgenonderzoek. Uit dit onderzoek bleek, dat het scanningonderzoek zéker die informatie geeft, die ook een IVP geeft post-operatief; daarbij nog de extra informatie over functie en grootte van de geopereerde nier; verder dat complicaties met behulp van scanningonderzoek nóg duidelijker aan het licht lijken te komen dan met een IVP. Derhalve lijkt het in veel gevallen zinvol een post-operatief IVP te vervangen door een DTPA scan; dit zou een afname in stralingsbelasting betekenen.

Tenslotte wordt het resultaat van prae- en post-operatief scanningonderzoek beschreven bij 1 patiënt met nierarteriostenose. Hierbij bleek het scanningonderzoek voor de diagnostiek van nierarteriostenose als zodanig niet veel nut te hebben, wél eventueel bij follow-up na chirurgische correctie van de stenose.

Het hoofdstuk wordt beëindigd met enkele algemene beschouwingen aangaande het DTPA scanningonderzoek, o.a. wat betreft stralenbelasting. Tenslotte wordt een blik in de toekomst geworpen, waarin met gebruikmaking van J^{123} de stralingsdoses nog verder zouden kunnen worden verminderd.

In *hoofdstuk V* worden de conclusies van het onderzoek beschreven; de belangrijkste zijn, dat de GFR_{formule} -berekening voor kinderen de minst belastende, eenvoudigste en in de praktijk mogelijk zelfs de beste methode is om de totale nierfunctie te bepalen; vervolgens dat een Tc^{99m} -DTPA nierscan een nuttig (aanvullend) diagnosticum is bij urologische afwijkingen, dat met dit onderzoek de procentuele gescheiden nierfunctie (GFR) berekend kan worden; dat dit laatste nuttig kan zijn als (contra-)indicatie voor chirurgie en als follow-up onderzoek van nierfunctie en niergrootte na een ingreep; tenslotte dat dit scanningonderzoek zeer nuttig kan zijn na niertransplantatie; dat het een weinig ingrijpend onderzoek voor kinderen is, gemakkelijk toe te passen bij zuigelingen en dat de stralenbelasting laag is.

SUMMARY

This thesis describes some procedures for renal function studies in children, with special emphasis on the evaluation of individual left and right renal function using ^{99m}Tc -DTPA ($^{99m}\text{technetium}$ -diethylene triamine penta-acetic acid) renal scintigraphy.

Chapter I, the introduction, is directed towards a discussion of the kind of urological anomaly in children that requires the evaluation of differential renal function. Subsequently the aim of the study is also described: to investigate the validity and the reliability of various methods of assessing (individual) renal function; next, to investigate the worth of assessing individual renal function, on the one hand for purely diagnostic purposes, on the other hand for establishing an indication for or against surgical intervention and subsequently for follow-up studies in children that have undergone a urological operation; finally to investigate the potential of renal scintigraphy for gathering more information than just about the function, for example about the size of the kidney.

In *chapter II* a historical review is presented of the development of methods to evaluate renal function, particularly concerning the application of radio-isotopes to the study of renal function; the latter represents developments of the last 20 to 30 years. The various radionuclide techniques are described, such as clearance procedures, "single-injection" procedures and lastly methods to assess individual renal function, viz. renography and kidney scanning. This is followed by some observations on radiation exposure. The chapter is concluded with the description of some procedures for estimating the size of the kidney.

In *chapter III* the framework of my own research is set out; this research consisted of three parts:

1. investigating the reliability of estimation of the GFR (glomerular

filtration rate) from serum creatinine concentration, by applying a formula which also incorporates the height of the child (GFR_{formula}) (Counahan, 1975, 1976);

2. estimating the GFR from the plasma disappearance curve after a single injection of isotopes (Chantler, 1969, 1972, 1973; Donath, 1971);
3. kidney scanning using ^{99m}Tc -DTPA to determine the proportionally separate GFR (Nielsen, 1977; Maisey, 1978), and to estimate the size of the kidney.

The protocols of the three parts of my own research are described extensively. The dosage of ^{99m}Tc -DTPA amounted to 2,5 mCi/1,73 m², with an absolute minimum of 1 mCi; this was a lower dose than reported in the literature up till then.

In *chapter IV* the results of the research are described and discussed.

In the first place there seemed to be a good correlation between the results of GFR_{formula} and those of creatinine clearance with accurate collection of urine samples; in 22,5% (out of 80 clearance studies) the collection of urine appeared to have been inaccurate.

Estimating the GFR from the plasma disappearance curve after a single injection of isotopes (calculated from the double exponential analysis equation) also appeared to give a reliable assessment of renal function, provided various potential mistakes were avoided. In that connection a good correlation was found between the results of the single injection of ^{125}I -iothalamate (or ^{51}Cr -EDTA) clearance and those of the 24 hours creatinine clearance (with accurate collection of urine), and an even better correlation between the results of single injection clearance and those of GFR_{formula} .

Subsequently the results are discussed of renal scintigraphy which was carried out 83 times in 51 patients. First of all the interpretation of a kidney scan was compared with that of an IVP; similarities and dissimilarities were revealed. Next, the (excretory) function and size of the kidney were assessed in children with only one kidney; 5 of these children were children with a kidney transplant; it appeared possible to test the transplant adequately as far as perfusion, excretion and size was concerned; this was found to be of value in the differentiation of rejection and acute tubular necrosis (ATN). Subsequently the computerized percentage single kidney function estimation of DTPA scintigraphy was tested as to reliability. The difference in activity traced by the computer over the region of the left and the right kidney (to be selected as "regions of interest"), minus background activities in these areas, during the entire 2nd minute following injection, was considered to be the difference in glomerular function of the left and the right kidney. Individual

creatinine clearance could only be determined accurately in 5 (50%) out of 10 children with unilateral or bilateral urine deviation; in every one of these 5 children the proportional difference in clearance between left and right was identical to the proportional difference in function, assessed with the aid of DTPA renal scintigraphy.

With differential function estimation as a contributing factor, unilateral nephrectomy was decided upon in 5 cases, while in a number of cases this led to the kidney being saved instead. The pathology of the 5 nephrectomized kidneys was examined to answer for the justification of the intervention; in 4 (80%) of the 5 cases this was clearly established; in 1 case the pathologist expressed doubts about the intervention having been justified as a reasonable number of good glomeruli were still present albeit in a severely hydro-nephrotic kidney; the subsequent renal function of the child some months after surgery was good and identical to the pre-operative renal function minus the (minimal) function of the nephrectomized hydro-nephrotic kidney. The size of the 5 kidneys that had been surgically removed, corresponded well with the estimated size of the kidney scan.

Twenty-seven out of 31 children that had a urological operation performed, were subjected to a follow-up examination 3 to 4 months after surgery. This consisted of estimation of GFR_{formula} , and of an IVP and DTPA scan, and in case of reimplantation, of a cystogram as well. In this follow-up examination any changes in function and size were noted as well as any correlation between results of the renal scintigram, the clinical picture and the roentgenologic examination. This investigation revealed that scintigraphy definitely provides as much information as a postoperative IVP, with the added information on function and size of the kidney that was operated upon; furthermore it seems that complications are brought to light more clearly with scintigraphy than with an IVP. Consequently it seems expedient in many cases to substitute a DTPA scan for a postoperative IVP; this would result in less irradiation.

Lastly the results of peri-operative scintigraphy in one patient suffering from renal artery stenosis are described. It became apparent that scintigraphy was not a very valuable diagnostic aid where renal artery stenosis was concerned. It did prove useful in the follow-up after surgical correction of this stenosis. The chapter is concluded with some general observations concerning DTPA scintigraphy, for one thing about radiation exposure. Finally a look at the future, when the use of ^{123}I may well result in a further drop in irradiation.

In *chapter V* the conclusions of the research are reported; the most important ones are: that for children the GFR_{formula} estimation is the least burdensome,

the simplest and in actual practice possibly even the best method to evaluate the total renal function; subsequently, that a ^{99m}Tc -DTPA kidney scan is a useful (supplementary) means of diagnosing urological anomalies; that the proportional single kidney function (GFR) can be estimated with this test, which in its turn may be useful to determine whether surgery is indicated or not and in the follow-up examination of function and size of the kidney after a surgical intervention; finally that scintigraphy can be very valuable after kidney transplantation; that it is a relatively atraumatic test for children and readily applicable to infants with a low rate of radiation exposure.

LITERATUURLIJST

- ADDIS, T. (1917). The ratio between the urea content of the urine and of the blood after the administration of large quantities of urea. An approximate index of the quantity of actively functioning kidney tissue. *J. Urol.* 1, 263.
- AMBARD, M.M.L. et WEILL, A. (1912). Les lois numériques de la sécrétion rénale de l'urée et du chlorure de sodium. *J. Physiol. (Paris)*. 14, 753.
- BARBOUR, G.L., CRUMB, CH.K., BOYD, CH.M., REEVES, R.D., RASTOGI, S.P. and PATTERSON, R.M. (1976). Comparison of inulin, iothalamate, and ^{99m}Tc -DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *J. Nucl. Med.* 17, 317.
- BARNETT, E., and MORLEY, P. (1971). Ultrasound in the investigation of space-occupying lesions of the urinary tract. *Br. J. Radiol.* 44, 733.
- BARNETT, E., and MORLEY, P. (1972). Diagnostic ultrasound in renal disease. *Br. Med. Bull.* 28, 196.
- BARRATT, T.M. and CHANTLER, C. (1975). Clinical assessment of renal function. In: *Pediatric Nephrology*. Edited by M.J. Rubin and T.M. Barratt. Baltimore: Williams & Wilkins.
- BARRETT, E. and ADDIS, T. (1947). The serum creatinine concentration of normal individuals. *J. Clin. Invest.* 26, 875.
- BIANCHI, C. (1961). Valore comparativo nell'indagine nefrografica del diodrast, dell'hypaque e del P.A.I. marcati con ^{131}I . *Minerva Nucl.* 5, 157.
- BIANCHI, C., COLI, A., GALLUCCI, L., PACI, A., PALLA, R., RINDI, P. (1967). The measurement of glomerular filtration rate in children by ^{131}I -hypaque and external counting. *J. Nucl. Biol. Med.* 11, 144.
- BIANCHI, C. (1972). Measurement of glomerular filtration rate. In: *Progress in nuclear medicine*, vol. 2. Edited by M.D. Blafox. S. Karger.
- BILLION, H. and SCHLUNGBAUM, W. (1955). Über die Verteilung von radioaktivem Perabrodil M im menschlichen Organismus und seine Anwendung in der Nieren-Clearance. *Klin. Wochenschr.* 33, 1089.
- BLAU, M. (1968). An answer to the AEC on ^{197}Hg -chlormerodrin. *J. Nucl. Med.* 9, 206.
- BLAUFOX, M.D., SANDERSON, D.R., TAUXE, W.N., WAKIM, K.G., ORVIS, A.L. and OWEN, CH.A., JR. (1963). Plasmatic diatrizoate- I^{131} disappearance and glomerular filtration in the dog. *Am. J. Physiol.* 204, 536.
- BLAUFOX, M.D. and FREEMAN, L.M. (1975). Radionuclide techniques for the evaluation of diseases of the urinary tract in children. In: *Pediatric Nuclear Medicine*. Edited by L.M. Freeman and M.D. Blafox. Grune & Stratton.
- BRIGHT, R. (1827). Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and course of diseases by references to morbid anatomy. Longman, London.
- BROOKS, S.A., DAVIES, J.W.L., GRABER, I.G. and RICKETTS, C.R. (1960). Radiobiology. Labelling of inulin with radioactive iodine. *Nature*. 188, 675.
- BUESCHEN, A.J., EVANS, B.B. and SCHLEGEL, J.U. (1974). Renal scintillation camera studies in children. *J. Urol.* 111, 821.

- BURKE, J.R., COUNAHAN, R., HILSON, A.J.W., MAISEY, M.N., BEWICK, M., OGG, C.S. and CHANTLER, C. (1979). Serial quantitative imaging with ^{99m}Tc -DTPA in pediatric renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 12, 174.
- CASSEN, B., CURTIS, L.R. and REED, C. (1950). A sensitive directional gamma ray detector. *Nucleonics*, 6, 78.
- CHANTLER, C., GARNETT, E.S., PARSONS, V. and VEALL, N. (1969). Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using ^{51}Cr -EDTA. *Clin. Sci.* 37, 169.
- CHANTLER, C. and BARRATT, T.M. (1972). Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51 -chromium edetic acid. *Arch. Dis. Child.* 47, 613.
- CHANTLER, C. (1973). The measurement of glomerular filtration rate in children using chromium 51 edetic acid complex. Thesis, Cambridge.
- COCKCROFT, D.W. and GAULT, M.H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16, 31.
- COLLENBURG, J.J.M. van. (1978). Kan de 24 uren creatinine clearance worden afgeschaft? *T. Kinder-geneesk.* 46, 20.
- COPPOLETTA, J.M. and WOLBACH, S.B. (1933). Body length and organ weights of infants and children. *Amer. J. Path.* 9, 55.
- COUNAHAN, R. and BARRATT, T.M. (1975). A comparison of plasma creatinine concentration and 24 hour creatinine clearance as an estimate of GFR in children. Mededeling tijdens de Annual General Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Cambridge.
- COUNAHAN, R., CHANTLER, C., GHAZALI, S., KIRKWOOD, B., ROSE, F. and BARRATT, T.M. (1976). Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch. Dis. Child.* 51, 875.
- DIFFEY, B.L., HALL, F.M. and CORFIELD, J.R. (1976). The ^{99m}Tc -DTPA dynamic renal scan with deconvolution analysis. *J. Nucl. Med.* 17, 352.
- DODGE, W.F., TRAVIS, L.B., DAESCHNER, C.W. and TEX, G. (1967). Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. *Amer. J. Dis. Child.* 113, 683.
- DONATH, A. (1971). The simultaneous determination in children of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow by the single injection clearance technique. *Acta Paediat. Scan.* 60, 512.
- DONCKERWOLCKE, R.A.M.G., SANDER, P.C., STEKELENBURG, G.J. VAN, STOOP, J.W. and TIDDENS, H.A.W.M. (1970). Serum creatinine values in healthy children. *Acta Paediat. Scan.* 59, 399.
- DOOLAN, CDR.P.D., ALPEN, E.L. and THEIL, G.B. (1962). A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Amer. J. Med.* 32, 65.
- DORPH, S., SOVAK, M., TALNER, L.B. and ROSEN, L. (1977). Why does kidney-size change during i.v. urography? *Invest. Radiol.* 12, 246.
- EDELMANN, C.M., JR. and BERNSTEIN, J. (1968). Clinical evaluation of renal function. In: *Paediatrics*, 14th ed. Edited by H.L. Barnett, Appleton-Century Crofts, New York.
- EDWARDS, K.D.G. and WHYTE, H.M. (1959). Plasma creatinine level and creatinine clearance as test of renal function. *Aust. Ann. Med.* 8, 218.
- EKLÖF, O. and RINGERTZ, H. (1976). Kidney size in children. A method of assessment. *Acta Radiol. Diagnosis*, 17, 617.
- EPHRAÏM, K.H. (1972). Nieren. Renografie. In: *Nucleaire geneeskunde; hoofdstuk XIII. De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde - deel 68. Stafleu's wetenschappelijke uitgeversmaatschappij N.V. Leiden.*
- EPHRAÏM, K.H. (1978). Wat verstaat men onder nucleaire geneeskunde? *Ned. T. Geneesk.* 122, 905.
- EPHRAÏM, K.H. (1978). Huidige diagnostische mogelijkheden van de nucleaire geneeskunde. *Ned. T. Geneesk.* 122, 932.
- FENDEL, H. (1970). Radiation exposure due to urinary tract disease. In: *Progr. Pediat. Radiol.* 3, 116. Karger, Basel-Yearbook, Chicago.

- FORBES, G.B. and BRUINING, G.J. (1976). Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29, 1359.
- GHAZALI, S. and BARRATT, T.M. (1974). Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch. Dis. Child.* 49, 97.
- GORTER, E. en DE GRAAFF, W.C. (1955). *Klinische diagnostiek*; ed. H.E. Stenfort Kroese, vol. 1.
- HAAS, G. DE (1965). *Fotoscintillografie der nieren*. Proefschrift, Utrecht.
- HAMBY, W.M., BLUMBERG, M.B., SIMPSON, K. and BERNSTEIN, L.M. (1968). Unilateral renal function measurements: External ureteral compression compared with ureteral catheterization. *J. Lab. & Clin. Med.* 71, 722.
- HASCH, E. (1974). Ultrasound in the investigation of disease of the kidney and urinary tract in children. *Acta Paediatr. Scand.* 63, 42.
- HEATH, D.A., KNAPP, M.S. and WALKER, W.H.C. (1968). Comparison between inulin and ^{51}Cr -labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate. *Lancet*, II, 1110.
- HILSON, A.J.W., MAISEY, M.N., BROWN, C.B., OGG, C.S. and BEWICK, M.S. (1978). Dynamic renal transplant imaging with Tc- $^{99\text{m}}$ DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. *J. Nucl. Med.* 19, 994.
- HILSON, A.J.W. en MAISEY, M.N. (1978). Persoonlijke mededeling.
- HODSON, C.J., DREWE, J.A., KARN, M.N. and KING, A. (1962). Renal size in children: Radiographic study during life. *Arch. Dis. Child.* 37, 616.
- HODSON, C.J. (1967). The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology*: 88, 857.
- HODSON, C.J. DAVIES, Z. and PRESCOD, A. (1975). Renal parenchymal radiographic measurement in infants and children. *Pediatr. Radiol.* 3, 16.
- HOUSTON, I.B. and OETLIKER, O. (1974). The growth and development of the kidneys. In: *Scientific Foundations of Paediatrics*. Ed. by J.A. Davis and J. Dobbing. William Heinemann Medical Books Ltd.
- JOHNSTON, J.H. and IRVING, I.M. (1967). Experiences with radioisotope renography in children. *Arch. Dis. Child.* 42, 583.
- JOLLIFFE, N. and SMITH, H.W. (1933). The excretion of urine in the dog. I. The urea and creatinine clearances on a mixed diet. *Amer. J. Physiol.* 98, 572.
- KATHEL, B.L. (1971). Radioisotope renography as a renal function test in the newborn. *Arch. Dis. Child.* 46, 314.
- KLOPPER, J.F., HAUSER, W., ATKINS, H.L., ECKELMAN, W.C. and RICHARDS, P. (1972). Evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J. Nucl. Med.* 13, 107.
- KOEN, J.A. and WEBER, J. (1973). The genetically significant dose due to medical x-ray examinations in the Netherlands. *Voordracht tijdens: IIIrd I.R.P.A. Congress Washington D.C.*
- KUHLBACK, B., PASTERNAK, A., LAUNIALA, K. and STENBERG, M. (1968). Serum creatine and creatinine in children and adolescents. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 22, 37.
- LAVENDER, S., HILTON, P.J. and JONES, N.F. (1969). The measurement of glomerular filtration-rate in renal disease. *Lancet*, II, 1216.
- LUBOWITZ, H., SLATOPOLSKY, E., SHANKEL, S., RIESELBACH, R.E. and BRICKER, N.S. (1967). Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *J. Amer. Med. Ass.* 199, 252.
- LUDWIG, C. (1844). Nieren und Harnbereitung. In: *Wagners Handwörterbuch der Physiologie*, vol. 2, 628.
- LYONS, E.A., FLEMING, J.E.E., ARNEIL, G.C., MURPHY, A.V., SWEET, E.M., and DONALD, I. (1972). Nephrosonography in infants and children: A new technique. *Br. Med. J.* 2, 689.
- LYONS, E.A., MURPHY, A.V., and ARNEIL, G.C. (1972). Sonar and its use in kidney disease in children. *Arch. Dis. Child.* 47, 777.

- McAFEE, J.G. and WAGNER, H.N. JR. (1960). Visualization of renal parenchyma by scintiscanning with Hg^{203} neohydrin. *Radiology*. 75, 820.
- MAISEY, M.N., OGG, C.S. and CAMERON, J.S. (1969). Measuring glomerular filtration-rate. *Lancet*. I, 733.
- MAISEY, M.N. (1978). Persoonlijke mededeling.
- MERADJI, M. (1978). Persoonlijke mededeling.
- MICKSKY, L. VON, RADKOWSKI, M.A., HECKER, J., and FINBY, N. (1974). Optimal diagnosis of renal masses in children by combining and correlating diagnostic features of sonography en radiography. *Amer. J. Roentgenol.* 120, 438.
- MÖLLER, E., McINTOSH, J.F. and VAN SLYKE, D.D. (1929). Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J. Clin. Invest.* 6, 427.
- NEWMAN, E.V., BORDLEY III, J. and WINTERNITZ, J. (1944). The interrelationships of glomerular filtration rate (mannitol clearance), extracellular fluid volume, surface area of the body, and plasma concentration of mannitol. A definition of extracellular fluid clearance determined by following plasma concentration after a single injection. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 75, 253.
- NIELSEN, S.P., LEHD MÖLLER, M. and TRAP-JENSEN, J. (1977). ^{99m}Tc -DTPA scintillation-camera renography: a new method for estimation of single-kidney function. *J. Nucl. Med.* 18, 112.
- OBERHAUSEN, E., BERBERICH, R. und HEINRICH, W. (1972). Nuklearmedizinische Bestimmung der Nierenclearance (Methode, Auswertung und Ergebnisse). *Electromedica*. 2, 42.
- OBERHAUSEN, E. und MAY, P. (1973). Nuklearmedizinische Untersuchungen. Uit: Klinische Urologie: Eind Lehrbuch, herausgegeben von C.E. Alken und W. Stähler. Stuttgart, Thieme Verlag.
- OESER, H. und BILLION, H. (1952). Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkonstrastmittel. *Fortschr. Geb. Röntgenstrahl.* 76, 431.
- OESTER, A., WOLF, H. and MADSEN, P.O. (1969). Double isotope technique in renal function testing in dogs. *Invest. Urology*. 6, 387.
- O'NEILL, J.A., JR. and MAXFIELD, W.S. (1972). ^{131}I Hippuran camera renogram for detection of urology pathology in the newborn. *J. Pediatr. Surg.* 7, 236.
- O'REILLY, P.H., SHIELDS, R.A. and TESTA, H.J. (1979). In: *Nuclear Medicine in Urology and Nephrology*. First ed. Butterworth & Co (Publishers) Ltd. London.
- PIEPSZ., A., DOBBELEIR, A. and ERBSMANN, F. (1977). Measurement of separate kidney clearance by means of ^{99m}Tc -DTPA complex and a scintillation camera. *Eur. J. Nucl. Med.* 2, 183.
- PIEPSZ, A., HAM, H.R., DOBBELEIR, A. and ERBSMANN, F. (1977). Comments on Tc - 99m DTPA scintillation camera renography. *J. Nucl. Med.* 18, 1041.
- PIEPSZ, A., DENIS, R., HAM, H.R., DOBBELEIR, A., SCHULMAN, C. and ERBSMANN, F. (1978). A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of ^{99m}Tc -DTPA and the scintillation camera. *J. Pediatr.* 93, 769.
- PIXBERG, H.U. (1977). Radioisotope investigations. In: *Surgical Pediatric Urology*. Edited by H.B. Eckstein, R. Hohenfellner and D.J. Williams. Georg. Thieme Publishers Stuttgart.
- PROVOOST, A.P. (1980). Persoonlijke mededeling.
- REHBERG, P.B. (1926). LX. Studies on kidney function. I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem. J.* 20, 447.
- RICHARDS, A.N., WESTFALL, B.B. and BOTT, P.A. (1934). Renal excretion of inulin, creatinine and xylose in normal dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 32, 73.
- SAKAI, T., LEUMANN, E.P. and HOLLIDAY, M.A. (1969). Single injection clearance in children. *Pediatrics*. 44, 905.
- SAPIRSTEIN, L.A., VIDT, D.G., MANDEL, M.J. and HANUSEK, G. (1955). Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Amer. J. Physiol.* 181, 330.

- SCHWARTZ, G.J., HAYCOCK, G.B., EDELMANN, C.M., JR. and SPITZER, A. (1976). A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58, 259.
- SELTZER, R.A., KEREIAKES, J.G. and SAENGER, E.L. (1964). Radiation exposure from radioisotopes in pediatrics. *N. Engl. J. Med.* 271, 84.
- SHANNON, J.A. and SMITH, H.W. (1935). The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J. Clin. Invest.* 14, 393.
- SHERWOOD, TH. (1976). Investigation of the kidney: radiology. In: *Scientific Foundations of Urology*. Edited by D.J. Williams and G.D. Chisholm. William Heinemann Medical Books Ltd., London.
- SHULER, S.E., MECKSTROTH, G.R. and MAXFIELD, W.S. (1970). Scintillation in pediatric renal disease. *Amer. J. Dis. Child.* 120, 115.
- SILKALNS, G.J., JECK, D., EARON, J., EDELMANN, C.M., JR., CHERVU, L.B., BLAUFOX, M.D. and SPITZER, A. (1973). Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow using plasma disappearance curves. *J. Pediat.* 83, 749.
- SLUTSKY, L.J., GOLIMBU, M., BRAUNSTEIN, PH., AL-ASKARI, S., GENIESER, N. and GOLIMBU, C. (1977). Urographic imaging in neonatal period. Radionuclide scan and x-ray. *Urology*, X, 169.
- SMITH, H.W. (1937). Inulin clearance. The evidence for the use of inulin as a measure of glomerular filtration. In: *the physiology of the kidney*. Oxford University Press, New York.
- SMITH, H.W. (1951). Measurement of the filtration rate. In: *The kidney structure and function in health and disease*. Oxford Medical Publications. Oxford University Press, New York.
- SOER, J.R. (1972). Temporary obstruction of the ureter. An experimental study of the recovery of renal function after reversible obstruction of the ureter in rabbits. Proefschrift, VU Amsterdam.
- STEVENS, P. (1967). Renografie. Het onderzoek van de nieren met J^{31} -hippuran. Proefschrift, Leiden.
- STOTEN, A. (1968). A micromethod for creatinine using resin to remove interfering substances. *J. Med. Lab. Technol.* 25, 240.
- SZELID, Z.S. and MÉHES, K. (1977). Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children of various ages. *Arch. Dis. Child.* 52, 669.
- TAPLIN, G.V., MEREDITH, O.M., JR., KADE, H. and WINTER, CH.C. (1956). The radioisotope renogram. An external test for individual kidney function and upper urinary tract patency. *J. Lab. Clin. Med.* 48, 886.
- WALKER, D., RICHARD, G., GARIN, E. and FENNELL, R. (1977). Five-hour renal functional evaluation. *Urology*, X, 100.
- WEBSTER, E.W., ALPERT, N.M. and BROWNELL, G.L. (1974). Radiation doses in pediatric nuclear medicine and diagnostic x-ray procedures. In: *Pediatric Nuclear Medicine*. Edited by A.E. James, Jr., H.N. Wagner, Jr. and R.E. Cooke. W.B. Saunders Company.
- WENZL, J.E., TAUXE, W.N., BURKE, E.C., HUNT, J.C. and STICKLER, G.B. (1965). Radioisotope renography in children. I. The renogram in children without renal disease. *Pediatrics*, 36, 120.
- WENZL, J.E., TAUXE, W.N., BURKE, E.C., HUNT, J.C. and STICKLER, G.B. (1965). Radioisotope renography in children. II. Diagnosis of renal disorders. *Pediatrics*, 36, 200.
- WINBERG, J. (1959). The 24-hour true endogenous creatinine clearance in infants and children without renal disease. *Acta Paediat. Scand.* 48, 443.
- ZETTERSTRÖM, R., ERICSSON, N.O. and WINBERG, J. (1958). Separate renal function studies in predominantly unilateral hydronephrosis. *Acta Paediat. Scand.* 47, 540.
- ZOETHOUT, H.E. (1974). De invloed van coarctatio aortae op de nier bij kinderen. Proefschrift, Rotterdam.

VERANTWOORDING

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in het Sophia Kinderziekenhuis en op de afdeling nucleaire geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, beide ziekenhuizen samen het Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

Uiteraard hebben vele mensen meegewerkt om het onderzoek mogelijk te maken, en is ook het proefschrift daarna tot stand gekomen dankzij de hulp en aanmoediging van velen. Langs deze weg wil ik al deze mensen mijn oprechte dank betuigen; een aantal van hen wil ik hier graag speciaal noemen:

- Prof. Dr. H.K.A. Visser, hoogleraar kindergeneeskunde, mijn promotor, tevens mijn opleider tot kinderarts en begeleider bij het schrijven van dit proefschrift.
- Prof. Dr. G. Hennemann, hoogleraar interne geneeskunde, die bereid was mijn co-promotor te zijn.
- Dr. H.E. Zoethout (Hermien), die tijdens mijn opleiding in belangrijke mate bijdroeg aan mijn algemeen pediatrische vorming, en die mij daarna liet "meegroeien en ontwikkelen" in de kindernefrologie. Zij, en prof. Visser hebben het mij mogelijk gemaakt mij gedurende 6 maanden in Toronto, Canada, te verdiepen in alles rondom haemodialyse- en nier-transplantatiebehandeling bij kinderen.
- Prof. Dr. R.J. Scholtmeijer, hoogleraar kinderoorlogie, en Prof. K. Hoornstra, hoogleraar röntgenologie, die bereid waren als co-referenten het manuscript op prettige wijze te bekritisieren.
- Prof. Dr. F.H. Schröder, hoogleraar urologie, die mij tijdens een spoed-operatie van een jonge zuigeling op de O.K. op het idee bracht te gaan denken over gescheiden nierfunctie-onderzoek bij kinderen.
- Dr. G.G. Thomas (Gareth, †), in leven kinderoorlog, die zo enthousiast

medewerking verleende aan het onderzoek, en die toen geheel onverwacht en op veel te jonge leeftijd overleed; mijn dank gaat daarom speciaal uit naar zijn vrouw Jennifer.

- Vele ouders en kinderen, die bereid waren aan het onderzoek mee te doen.
- De afdeling nucleaire geneeskunde, waar ik met kinderen, en soms ook ouders, altijd vriendelijk werd ontvangen. Van deze afdeling wil ik speciaal noemen Margreet van Loosbroek, Willem Bakker, chemicus, en Peter Kooy, fysicus; vooral Willem en Peter hebben mij met veel geduld enige nucleair geneeskundige kennis bijgebracht.
- De klinische afdelingen interne, kleuters, zuigelingen en heelkunde, waar men altijd bereid was mij te helpen met mijn "proeven".
- Mariejan Scholten van de afdeling polikliniek, die mij voortreffelijk hielp met het voorbereiden en uitvoeren van diverse poliklinische onderzoeken.
- De vele analisten van de laboratoria, waar diverse bepalingen werden verricht; speciaal wil ik hier noemen Nico Arnold (destijds werkzaam in SKZ) en Rob Pijpers, die mij hielpen met uitvoeren en berekenen van de "single injection" clearances. In dit verband wil ik ook noemen Dr. E. Ben Gershôm, klinisch-chemicus en hoofd van het klinisch chemisch laboratorium.
- Medewerkers van de afdeling röntgenologie, die altijd bereid waren röntgenonderzoeken volgens mijn onderzoekschema te plannen.
- Dr. M. Meradji, kinderröntgenoloog, die bereid was samen met mij nieren te meten volgens methode Eklöf, en die met mij de meest geschikte röntgenfoto's voor publicatie in dit boekje uitzocht.
- Mevrouw D.T. Kiers (afd. PA-Dijkzigt), die de speciale macroscopische nierencoupes voor mij maakte.
- Dr. J.L.J. Gaillard, patholoog anatoom, die samen met mij alle PA-coupes bekeek, en de meest geschikte mee uitzocht voor verschijning in dit boekje.
- Dr. H.J. Degenhart, chemicus, die mij hielp met berekenen van correlatie-coëfficiënten en tekenen van regressielijnen, met behulp van de computer.
- De medewerkers van de audiovisuele dienst-SKZ, die de tekeningen en foto's verzorgden: Cora van Nieuwkerk, Loek Baars, Hilly Versprille en de heer B.R.M. van Royen; voor hun vertrek uit SKZ hebben hieraan ook meegewerkt Noud Kempers en Carla Bandel-Schweinsberg.

- Ellen Nelemans-van den Broek, die altijd bereid was literatuur voor me op te zoeken.
- Ineke Hermans-Schulp, die destijds begon met het uittypen van het manuscript; dit werd na mijn vertrek uit Rotterdam op enthousiaste wijze overgenomen door Joke van Litsenburg-Spaargaren in Zwolle.
- Mevrouw A.M.C. Ribbink-Gosslinga, die de samenvatting in het Engels vertaalde.
- Julius van Gils, Joan van Lookeren Campagne, Frans van de Logt en Giok Tjoa, maatschapsleden, die mij enige tijd "vrijaf" gaven om het manuscript te voltooien.
- Erik Davids, die het proefschrift tenslotte in de definitieve verschijningsvorm bracht.

CURRICULUM VITAE

Schrijfster van dit proefschrift werd 11 oktober 1942 te Schiedam geboren. In 1961 behaalde zij het diploma gymnasium β te Rotterdam. Hierna volgde de medische studie aan de Rijksuniversiteit te Leiden, waar in 1966 het doctoraal examen werd afgelegd. De studie werd in Rotterdam vervolgd bij de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs, welke stichting opging in de Medische Faculteit Rotterdam, alwaar in 1968 het artsdiploma werd verkregen.

Van 1-1-'69 tot 1-1-'73 vond de opleiding tot kinderarts plaats bij de afdeling kindergeneeskunde van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam (hoofd: Prof. Dr. H.K.A. Visser); in het laatste (stage-) jaar van de opleiding groeide de belangstelling voor de kindernefrologie.

Van 1-1-'73 tot 1-7-'74 was zij chef de clinique in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

Van 1-7-'74 tot 1-1-'75 was zij als "clinical fellow" werkzaam in The Hospital for Sick Children, dpt. of pediatrics, div. of nephrology (chief Dr. C.P. Rance) in Toronto, Canada.

Van 1-1-'75 tot 1-4-'79 was zij stafmedewerkster van de afdeling kindergeneeskunde, onderafdeling kindernefrologie in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

Vanaf 1-4-'79 is zij werkzaam in beide Zwolse ziekenhuizen: het Sophia Ziekenhuis en het Ziekenhuis De Weezenlanden, in samenwerking met de kinderartsen Dr. J.G. van Lookeren Campagne, J.F. van Gils, Dr. K.G. Tjoa en F. van de Logt.

